UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER – TOULOUSE III
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 128

LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION SANGUINE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

par

Michel GUIMPIER

Membres du Jury

MM. LARENG *Président*

DARDENNE
POULHES
DUCOS
Assesseurs

VIRENQUE *Suppléant*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0071

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER – TOULOUSE III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 Nº 128

LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION SANGUINE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

par

Michel GUIMPIER

Membres du Jury

MM. LARENG *Président*

DARDENNE
POULHES
DUCOS
Assesseurs

VIRENQUE *Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Président de l'Université	M. LARENG	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Vice-Président	M. MATHIS	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. LAZORTHES	Doyen honoraire	M. CALVET
		Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. VINCENT		

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan	Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan	Anatomie Appliquée		
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil	Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan	Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
			Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. RIEUNAU	Purpan	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Rangueil
			Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil	Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan	Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
			Histologie	M. BIMES	Rangueil
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Purpan	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie		
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan			
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Rangueil	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
			Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. BARDIER	Purpan	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil			
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil	Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. SENDRAIL	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil			
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil	Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan	Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
			Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan	Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan	Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan			
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil	Pathologie Médicale	M. BOULARD	Purpan
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil	Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil	Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil			

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan	Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil	Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil	Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan	Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan	Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil			

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogenese	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil	Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Anesthesiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil	Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Bacteriologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie		
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan	plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil	Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Dermatologie, Vénéreologie	M. DUPRE	Rangueil	Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Gynecologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil	Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Rangueil	Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du			Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Sang	M. BIERME R.	Rangueil	Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan	Thérapeutique, Réanimation Médicale,		
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan	Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil			
Médecine Legale	M. GREZES-RUEFF	Purpan			

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan	Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil	Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE	Purpan

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891)

Liste arrêtée le 3 Mai 1971

A MON PERE

A MA MERE

En témoignage de mon affection et de
mon immense reconnaissance

A MA FEMME

A MES ENFANTS

Avec toute ma tendresse

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Louis LARENG

Président de l'Université Paul Sabatier
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Chef du Service d'Anesthésie-Réanimation
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous avez accueilli avec bienveillance et fait le grand honneur de nous admettre au nombre de vos élèves.

Nous admirons votre puissance de travail et la maîtrise avec laquelle vous remplissez vos multiples tâches.

A notre immense dette de reconnaissance s'ajoute l'honneur que vous nous faites en présidant notre Jury de Thèse.

Puisse ce travail être considéré par vous comme un hommage et un témoignage de notre respectueux dévouement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre DARDENNE

Professeur de Clinique Médicale et Cardiologique
Médecin des Hôpitaux

Notre court passage dans votre Service reste pour nous un souvenir inoubliable. Vous nous avez appris l'art de soigner les malades, mais vous nous avez surtout appris comment être un "bon médecin" : aimer et comprendre le malade. Nous vous en garderons toujours une immense reconnaissance.

Nous sommes heureux que vous ayez accepté de juger notre travail, qu'il soit une modeste preuve de notre attachement.

Monsieur le Professeur Jean POULHES

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

Chaque fois qu'une difficulté se présentait sur notre chemin médical, vous avez su nous conseiller avec une infinie bonté et une compétence éclairée.

Soyez remercié à l'occasion de ce travail pour lequel nous sommes particulièrement honoré de vous avoir pour juge.

Monsieur le Professeur Jean DUCOS

Professeur d'Immunologie
Biologiste des Hôpitaux
Directeur Régional du Centre de Transfusion Sanguine
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous avez compté au nombre de vos élèves et nous avez confié ce travail ; vous avez su nous guider dans sa réalisation avec le dévouement, la compétence, la gentillesse et la chaleur humaine que tous vos collaborateurs connaissent depuis longtemps.

A l'immense dette que nous vous devons pour l'aide et l'intérêt que vous nous avez toujours portés, s'ajoute le grand honneur de vous avoir pour juge.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre gratitude et de vous assurer de notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez initié à la Réanimation ; au cours de nombreuses gardes, nous avons pu apprécier la clairvoyance de votre jugement mais aussi la confiance que vous nous avez témoignée.

Nous vous remercions de votre gentillesse et sommes heureux que vous ayez accepté de juger notre thèse.

A Monsieur le Docteur Elie OHAYON

Chef de Travaux d'Immunologie

Vous avez accepté de nous conseiller ; avec bonté vous nous avez consacré votre temps ; nous avons pu apprécier vos connaissances, la clarté de votre pensée. Comme tous vos collaborateurs nous avons bénéficié du calme et de la modération que vous rayonnez.

Nous vous devons d'avoir pu réaliser ce travail qui est en grande partie le vôtre.

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPÉ A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL

Monsieur le Professeur Robert BIERMÉ,

Madame Madeleine BLANC,

Mademoiselle Yvonne MARTY,

Mesdemoiselles REYGNER et RIVIÈRE

Monsieur ROSSETTI ,

Le Personnel du Laboratoire d'Immunologie Erythrocytaire ,

Le Personnel du Laboratoire des Groupes Sériques,

Le Personnel du Laboratoire d'Immunologie Tissulaire et Leuco-Plaquettaire.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A NOS CAMARADES DE LA FACULTÉ

A NOS CAMARADES DU C.E.S. D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

INTRODUCTION

De nos jours, la Transfusion Sanguine a pour but d'apporter à l'organisme le sang ou les fractions du sang qui lui font défaut. Il n'en a pas toujours été ainsi.

Dès la plus haute antiquité on avait essayé d'utiliser le sang, symbole de force et de santé, pour rendre le courage aux guerriers, la vie aux mourants : on se contentait alors de le boire, son effet était alors surtout psychologique (88).

Au moyen âge, des tentatives plus sérieuses furent faites en établissant tant bien que mal des "communications" entre les systèmes vasculaires de donneurs et de receveurs au moyen de canules en argent sur lesquelles étaient parfois interposées des bourses de cuir, théoriquement destinées à accélérer le passage du précieux liquide. Il y eut quelques succès mais également des accidents graves, aussi bien pour le receveur que pour les donneurs. L'utilisation de sang d'animaux fut même tentée à plusieurs reprises ; mais l'on peut facilement deviner les inconvénients majeurs d'une telle pratique et les interminables polémiques qu'elle pouvait soulever.

Par la suite, la découverte de la seringue allait permettre de réaliser effectivement des transfusions sanguines de façon plus rationnelle ; le résultat ne se fit pas attendre : la méconnaissance des groupes sanguins entraîna des accidents qui étaient alors inexpliqués. Aussi abandonna-t-on l'injection de sang au profit de celle de "sérum physiologique", simple soluté de chlorure de sodium à 8,5 à 9 g ‰, qui présentait un effet volémique.

Dès la découverte des groupes sanguins ABO en 1900-1901 par LANDSTEINER et ses collaborateurs, DECASTELLO et STURLI, les tentatives de transfusions de sang reprennent avec quelques succès remarquables. De plus, grâce à certaines inventions et découvertes, la transfusion sanguine allait conquérir ses lettres de noblesse : appareil de JOUVELET, seringue de JUBE ou de TZANCK, coeur électrique de BECART, et surtout les propriétés anti-coagulantes du citrate de soude par JEANBREAU (E.) et la conservation du sang à + 4° C. Malgré la persistance de certains accidents liés à des systèmes antigéniques autres que le système ABO, les transfusions allaient se poursuivre et se multiplier. Cela permit de perfectionner les méthodes de prélèvement et les produits :

- Utilisation de matériel plastique à usage unique
- Préparation à partir du sang de produits plus élaborés par séparation des différents éléments constitutifs permettant d'injecter au malade la partie de sang nécessaire à son état. C'est l'effet substitutif spécifique.

Dès les débuts de leur préparation et de leur utilisation en pratique courante, les produits sanguins se sont révélés irremplaçables.

Aujourd'hui ils sont employés quotidiennement sous toutes leurs formes, mais surtout en tant que sang total.

Bien codifiée la transfusion sanguine a permis de sauver de nombreux malades et autorise des audaces chirurgicales et médicales sans cesse grandissantes. Mais la généralisation de ces transfusions ne doit pas faire oublier deux faits essentiels :

- Le sang que l'on manipule n'est pas un médicament, c'est un tissu vivant, offert bénévolement par des hommes et des femmes de bonne volonté : on doit respecter leur geste en ne faisant pas un usage abusif ou inconsidéré de la transfusion sanguine ;

- C'est un acte qui peut être dangereux et que l'on ne doit pratiquer qu'avec beaucoup de soins.

En effet, malgré toutes les précautions prises des incidents ou même des accidents surviennent encore bien souvent, puisque suivant les statistiques on observe de 2 à 5, 5 % d'accidents de toutes sortes. Nous noterons au passage l'extrême difficulté d'apprécier la fréquence de ces diathèses. En effet, certains ne tiennent compte que des accidents graves 1, 82 % (1) et minorent d'autant le nombre de réactions ; d'autres au contraire considèrent tous les accidents 2, 21 % (9). Enfin d'autres encore préfèrent tenir compte du nombre de receveurs et non plus de flacons et arrivent à des chiffres de 5, 42 % (9).

Ces réactions transfusionnelles revêtent des aspects polymorphes mais on peut les classer en trois grands groupes étiologiques :

- IMMUNOLOGIQUES
- MECANIQUES
- INFECTIEUX

1) Les accidents infectieux

Ils étaient autrefois dominés par les réactions dues aux germes et surtout aux substances pyrogènes ; actuellement grâce à l'utilisation de matériel de prélèvement plastique à usage unique et d'un meilleur conditionnement, ils ont pratiquement disparu. Il en est de même des accidents autrefois plus sérieux, liés à l'injection d'agents infectieux (54, 67, 68, 69, 84) tels que :

- **a) LA SYPHILIS**

dont la transmission est rare, parce que :

- les donneurs ayant une sérologie positive sont écartés
- le tréponème ne se conserve pas vivant plus de 48 à 72 h à la température de + 4° C
- les grands malades appelés à recevoir de nombreuses transfusions sont le plus souvent sous traitement par la penicilline.

Le seul risque de transmission de la syphilis est l'utilisation de sang frais contaminé, en phase pré-sérologique (91, 4, 22, 70).

- **b) LE PALUDISME, LA BRUCELLOSE, LA FILARIOSE, LES FIEVRES RÉCURRENTES A POUX OU A TIQUE**

qui sont très rares dans nos pays (107, 66, 43).

- **c) LES VIROSES**

les sujets qui en sont atteints sont rarement prélevés en phase contagieuse (22).

Mis à part ces accidents aujourd'hui vraiment exceptionnels, le seul problème infectieux qui persiste est celui de la transmission de l'hépatite virale post-transfusionnelle. Il s'agit là d'un problème grave, car l'hépatite à virus B est relativement fréquente ; selon les statistiques on trouve des chiffres variant de 3 à 7, 5 %, soit un taux de contamination par flacon de 0, 88 à 1, 28 % pour la forme ictérique et de 18 % et plus, soit un taux de contamination par flacon de 6, 4 à 8, 7 % pour la forme anictérique (24). De plus, elle paraît d'évolution plus sévère que celle de l'hépatite épidémique. Cependant depuis quelques années, la découverte de l'antigène Australia par BLUMBERG en 1965 (14) semble permettre de grands espoirs. Déjà, la recherche dans le sang des donneurs de cet antigène (antigène associé à l'hépatite : A. A. H.) est devenue systématique dans certains Centres de Transfusion Sanguine et bientôt elle sera obligatoire. La découverte d'un A. A. H. permet d'éliminer le flacon qui le contient et de ce fait nous devrions assister à brève échéance à une diminution sensible du nombre d'hépatites post-transfusionnelles.

2) Les accidents mécaniques

Une meilleure connaissance des produits sanguins permet d'éviter les accidents de surcharge qui sont effectivement rares. D'une part grâce à la surveillance de la pression veineuse centrale, on est en mesure de contrôler la pression dans le coeur droit pour éviter le retentissement sur le ventricule gauche et la stase pulmonaire lors de transfusions abondantes et rapides ; d'autre part l'utilisation de concentrés globulaires chez les receveurs ayant, au départ, une augmentation de la pression pulmonaire (vieillards, mitraux, hypertendus, asystoliques, sujets atteints d'anémie profonde, etc...) permet de diminuer le volume transfusé (6).

Au cours des perfusions prolongées, l'endoveine longtemps traumatisée peut être lésée et favoriser la formation de thromboses pouvant emboliser, aussi toute douleur durable le long du trajet veineux doit entraîner le changement de place de l'aiguille ou du cathéter.

L'interposition d'un filtre sur la tubulure du perfuseur permet d'éviter la migration de caillot de fibrine.

Enfin, une surveillance rigoureuse lors des transfusions de sang sous pression ou lors des circulations extra-corporelles permet d'éviter l'embolie gazeuse.

3) Les accidents immunologiques

Si l'on considère l'ensemble des accidents de la transfusion sanguine les accidents immunologiques représentent une part importante de leur étiologie. Cette part est d'autant plus importante qu'elle correspond à 90 à 99 % des accidents les plus graves. Certains, parfois spontanément, souvent après traitement, guérissent sans séquelles, d'autres trop fréquemment encore, ont une évolution dramatique et après une rémission clinique apparente aboutissent à la mort dans un tableau d'anurie ou d'hémorragies généralisées.

Or, la plupart de ces accidents peuvent être évités ou leurs conséquences minimisées. C'est pour cela que nous nous interesserons plus particulièrement à ce dernier groupe de réactions transfusionnelles.

Nous envisagerons l'étude des accidents immunologiques de la transfusion sanguine en 3 parties :

- Dans une 1ère partie nous entreprendrons la description, la pathogénie et les données immunologiques de ces accidents ;

- La 2ème partie sera consacrée au diagnostic, au traitement et à la prévention des accidents immunologiques de la transfusion ;

- Enfin nous présenterons, dans la 3ème partie, quelques unes de nos observations cliniques et biologiques.

Ière PARTIE

LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES

- Données Immunologiques
- Description
- Pathogénie

Les accidents immunologiques sont la conséquence de la rencontre d'un antigène et de son anticorps spécifique, rencontre s'effectuant à l'intérieur de l'organisme du receveur.

Or, toute transfusion sanguine apporte un grand nombre d'antigènes érythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires et plasmatiques susceptibles, soit d'entrer en conflit avec les anticorps (allo- ou auto-) correspondants présents chez le receveur, soit de susciter la formation d'allo-anticorps. La transfusion apporte en outre des anticorps qui, en certaines circonstances, pourront réagir avec les antigènes du receveur (63).

Lorsque les antigènes intervenant dans la réaction sont des antigènes érythrocytaires, la conséquence du conflit immunologique sera la destruction des globules rouges : l'hémolyse.

Lorsque les antigènes n'appartiennent pas aux érythrocytes, l'incompatibilité ne se traduit pas par une hémolyse. C'est pourquoi une première distinction s'impose entre :

- LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES,
- LES ACCIDENTS NON HEMOLYTIQUES.

Cette distinction est motivée par les caractères biologiques, cliniques, évolutifs et pronostiques des accidents liés à une hémolyse. Ceux-ci peuvent relever schématiquement de trois origines ; en effet l'hémolyse peut être liée à :

- UNE INCOMPATIBILITE DE GROUPES A B O ;
- LA PRESENCE D'UN ANTICORPS IRREGULIER CHEZ LE RECEVEUR ;
- L'UTILISATION DU SANG D'UN DONNEUR DIT "DANGEREUX".

En raison de la fréquence, de la gravité particulière des accidents par incompatibilité de groupes ABO, leur étude mérite un chapitre particulier (chapitre I).

Nous envisagerons alors, dans le chapitre II, l'étude des autres accidents hémolytiques :

- CEUX DUS A DES ANTICORPS IRREGULIERS,
- CEUX DUS A L'UTILISATION DU SANG D'UN DONNEUR DANGEREUX.

Enfin, nous consacrerons le chapitre III à l'étude des accidents immunologiques non hémolytiques de la Transfusion Sanguine.

CHAPITRE I

LES ACCIDENTS DUS A L'INCOMPATIBILITÉ DE GROUPES ABO

Il s'agit là d'un type d'accident transfusionnel reconnu depuis plusieurs années déjà. Il reste encore à l'heure actuelle l'accident hémolytique le plus grave : son issue est très souvent fatale. Contrastant avec la sévérité de son pronostic, la prévention de cet accident est simple et peut se résumer à un respect de la compatibilité des groupes ABO entre donneur et receveur. Une telle prévention repose donc essentiellement sur une bonne connaissance théorique des groupes sanguins. C'est pourquoi il nous paraît indispensable d'envisager aussi schématiquement que possible les données fournies par l'étude immunologique du système de groupes sanguins ABO avant d'envisager la fréquence, l'aspect clinique et la pathogénie des accidents hémolytiques liés à l'incompatibilité des groupes ABO.

1) - Le système ABO

Classiquement le système ABO comporte quatre groupes de base ; certains d'entre eux comprennent des sous-groupes.

• LES QUATRES GROUPES DE BASE du système ABO sont définis par la présence d'antigènes portés par les globules rouges et d'anticorps naturels et réguliers contenus dans le sérum. Un anticorps naturel apparaît de manière systématique chez tous les sujets dépourvus de l'antigène correspondant. Un tel anticorps est dit naturel lorsqu'il apparaît en dehors de toute stimulation antigénique évidente. Deux anticorps réguliers, l'anti-A et l'anti-B, permettent de reconnaître les deux antigènes principaux du système ABO : l'antigène A et l'antigène B.

Du point de vue immunologique, un groupe sanguin ABO est défini par la présence, l'absence ou la combinaison des deux antigènes A et B :

- LORSQUE CES DEUX ANTIGENES SONT PRESENTS simultanément sur les hématies d'un sujet, on ne retrouve pas d'anticorps anti-A ou anti-B dans son sérum ; il s'agit là d'un sujet de groupe AB.

- SI LES HEMATIES NE PORTENT NI L'ANTIGENE A, NI L'ANTIGENE B, on retrouve obligatoirement dans le sérum les deux anticorps anti-A et anti-B ; un tel sujet appartient au groupe O.

- LORSQU'UN SEUL ANTIGENE (A ou B) EST PORTE PAR LES HEMATIES d'un individu, le sérum contient l'anticorps dirigé contre l'antigène absent (anti-B ou anti-A). Ainsi le groupe A est défini par la présence de l'antigène A sur les hématies et de l'anticorps anti-B dans le sérum ; de même de groupe B est caractérisé par la présence d'antigène B sur les globules rouges et de l'anticorps anti-A dans le sérum.

Ces notions sont résumées dans le Tableau I.

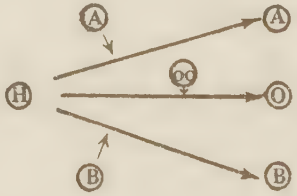
GROUPE	ANTIGENES (portés par les Hématies)	ANTICORPS (présents dans le sérum)
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A et B	pas d'anticorps
O	pas d'antigène	anti-A et anti-B

TABLEAU I

La transmission des groupes A B O est conditionnée par 1 locus : chaque individu possède donc au total deux loci situés sur les chromosomes d'une même paire. Chaque locus ne peut porter qu'un seul des trois gènes A B ou O ; ainsi le génotype de l'individu sera constitué par deux de ces gènes, l'un porté par un chromosome paternel et l'autre par un chromosome maternel (89).

Le gène A entraîne la synthèse de l'antigène A ; le gène B celle de l'antigène B. Aussi dit-on que les gènes A et B s'expriment. Par contre le gène O ne s'exprime pas. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les gènes A et B sont codominants ; tous les deux sont dominants sur le gène O (qui est dit récessif).

Des études biochimiques ont montré que le rôle du gène A consistait à transformer une substance de base ou antigène H en antigène A ; le gène B a pour rôle de transformer cette même substance H en antigène B. En l'absence de gène A ou B (l'individu possédant donc deux gènes O) la substance H ne se transforme pas et est retrouvée telle quelle au niveau des hématies. Cette action des gènes A, B et O peut être schématisée de la manière suivante (12) :



- LES ANTICORPS ANTI-A ET ANTI-B NATURELS présentent des caractères structuraux et sérologiques très particuliers :

- ils sont constitués par une grosse molécule et appartiennent à la classe γ M(ou Ig M)des immunoglobulines ;

- ils sont agglutinants, c'est à dire qu'ils provoquent l'agglutination des hématies portant l'antigène correspondant dans tous les milieux et même en milieu salin ;

- ils ont un optimum thermique qui est généralement bas et une amplitude thermique large de sorte qu'ils réagissent in vitro aussi bien à la température du laboratoire qu'à + 4° C ;

- le titre de ces anticorps est bas ; il est généralement inférieur à 200 ;

- ils sont thermolabiles, détruits par un chauffage à 70° C pendant 20 minutes ;

- ils sont facilement saturés par les substances solubles de groupe A ou B.

Accompagnant cet anticorps agglutinant, on rencontre parfois mais non toujours une hémolysine de même spécificité que l'anticorps ; celle-ci, lorsqu'elle est présente est toujours très faible.

Chez certains sujets immunisés contre l'antigène A ou B, on trouve dans le sérum, à côté de l'anticorps naturel, un anticorps immun dont les propriétés sérologiques sont très différentes. En effet, l'anticorps immun est caractérisé par les faits suivants :

- il appartient à la classe γG (ou Ig G) des immunoglobulines, c'est dire qu'il est de faible poids moléculaire ;

- il est "non agglutinant" car il est incapable de provoquer l'agglutination en milieu salin des hématies portant l'antigène correspondant : il sensibilise dans ces conditions les globules rouges sans les agglutiner. Pour provoquer l'agglutination, il nécessite la présence d'un milieu macromoléculaire ou bien le traitement préalable des hématies par une enzyme protéolytique ou encore l'utilisation d'un sérum antiglobuline ;

- son optimum thermique est élevé, situé à 37° C. Il faut cependant noter qu'en raison de leur amplitude thermique il réagit encore bien à température du laboratoire ;

- le titre des anticorps d'un sérum de sujet immunisé est nettement plus élevé que celui des anticorps naturels d'un sujet non immunisé ; il est souvent très largement supérieur à 200 ;

- l'anticorps immun est thermostable à 70° C, pendant 20 minutes ;

- il est très difficilement saturé par les substances de groupe solubles ;

- enfin, le sérum des sujets immunisés contre le facteur A ou B contient une hémolysine puissante, active in vitro surtout à 37° C mais aussi parfois à température du laboratoire.

A côté de ces quatre groupes de base, nous avons vu que certains d'entre eux comprennaient :

• LES SOUS-GROUPES

- LE GROUPE A ET SES SOUS-GROUPES

L'antigène A est une mosaïque composée d'au moins trois antigènes A :

- l'antigène A commun à toutes les hématies de groupe A quel que soit leur sous-groupe ;

- l'antigène A_1 retrouvé uniquement au niveau des globules rouges de sous-groupe A_1 (ou A_1 B) ;

- l'antigène Ap retrouvé sur les hématies A humaines mais aussi sur celles de porc de groupe A.

On peut schématiquement distinguer les sous-groupes A_1, A_2 et A faibles. Ces sous-groupes sont définis :

- par la présence ou l'absence de l'antigène A_1. Il est présent dans le sous-groupe A_1 ; il est absent dans les autres sous-groupes ;

- par la transformation de la substance H en antigène A, qui peut être complète ou incomplète. Il persiste toujours beaucoup de substance H au niveau des hématies A_1 et A faibles : au niveau des hématies A_1 il en persiste très peu, parfois même la substance H est absente (dans ce dernier cas la transformation de H a été complète) ;

- par une agglutinabilité par les sérums anti-A plus ou moins forte. Cette agglutinabilité est très faible pour les sous-groupes A faibles qui dans certains cas pourront ainsi être faussement groupés O (cas de l'observation n° 1) ; par contre elle est maximum pour le sous-groupe A_1 ; l'agglutinabilité des hématies A_2 est intermédiaire.

Certains sujets A_1 ou A_1 B entièrement dépourvus de substance H, peuvent présenter dans leur sérum un anticorps anti-H. Cet anticorps est dit "irrégulier" car il n'est pas retrouvé chez tous les sujets A_1 ; lorsqu'il est présent, il est en général naturel.

Certains sujets A_2, A faibles ou A_2B ne possédant pas l'antigène A_1 peuvent parfois posséder dans leur sérum un anticorps spécifiquement anti-A_1. Cet anticorps est comme le précédent naturel. L'anti-A_1 réagit uniquement avec les globules rouges portant l'antigène A_1 et il apparaît de manière non obligatoire chez les sujets dépourvus de l'antigène A_1 et possédant seulement une partie de la mosaïque A : dans ces conditions l'anticorps est dit irrégulier.

- LE GROUPE B ET SES SOUS-GROUPES

L'antigène B est moins complexe que l'antigène A. Il n'est cependant pas univoque et certaines hématies présentent une agglutinabilité plus puissante que d'autres vis à vis d'un même sérum anti-B.

Il n'existe pas pour le groupe B de sous-groupes bien individualisés comme pour A_1 et A_2. Les hématies du groupe B possèdent, en plus de l'antigène B, de la substance H en quantité variable ; mais il n'y a pas de relation entre la quantité de substance H et l'antigénicité B de ces globules. Il existe cependant des groupes "B faibles" mais il est difficile de les superposer aux A faibles (sauf en ce qui concerne le sous-groupe Bm).

Les antigènes des groupes A B O ne sont pas retrouvés uniquement sur les globules rouges. Ils sont portés par les autres éléments figurés du sang (28) et par les cellules de la majorité des tissus ; seul le tissu nerveux en serait dépourvu. Ces antigènes cellulaires extra-érythrocytaires sont cependant en plus faible quantité qu'au niveau des hématies.

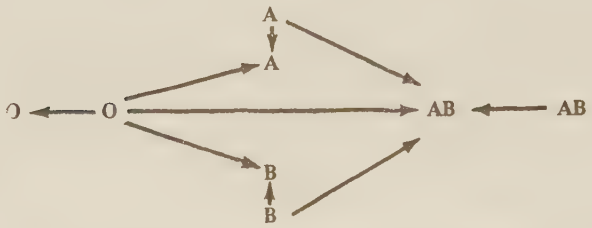
A côté de cette forme cellulaire, liposoluble des antigènes A B H, on retrouve chez certains hommes, dits "sécréteurs", les antigènes A B H sous forme hydrosoluble. Les antigènes hydrosolubles sont présents dans tous les liquides de l'organisme et en particulier au niveau du plasma, de la salive et du liquide gastrique ; seul le liquide céphalo-rachidien paraît en être dépourvu. La faculté de synthétiser des antigènes A B H hydrosolubles est transmise héréditairement ; elle est liée à la présence d'un gène Se. C'est le cas de 75 % des individus (74).

Les données immunologiques que nous venons d'analyser permettent de comprendre les grandes règles de la transfusion sanguine :

- la transfusion doit être, dans la mesure du possible, isogroupe A B O ;

- lorsque cela n'est pas possible, il faut que les hématies du donneur ne portent pas l'antigène de même spécificité A B O que le ou les anticorps contenus dans le plasma du receveur.

Ces deux règles sont résumées dans le schéma classique d'OTTENBERG - 1911 -.



Chaque fois que ces lois ne sont pas respectées, les anticorps réguliers anti-A et/ou anti-B du receveur entrent en conflit avec les antigènes correspondants du donneur, provoquant ainsi une hémolyse brutale intra-vasculaire.

2) - La fréquence des accidents

Selon un rapport du Conseil de l'Europe (in 63) la fréquence varie entre 1 accident pour 5 000 flacons transfusés et 1 pour 30 000 flacons. Ces divergences sont liées aux différences dans les critères retenus par les divers auteurs pour définir l'accident (dans certaines statistiques, est comptée comme accident la simple injection de quelques millilitres de sang incompatible arrêtée avant d'avoir été préjudiciable au malade) et surtout dans les précautions mises en oeuvre lors de toute transfusion.

On estime qu'aux Etats-Unis et au Canada, un ou deux malades meurent chaque semaine des suites d'une transfusion incompatible (63).

Selon SCOTT (28) qui a établi la moyenne des statistiques de BRINES, de HESSE et de DE GOWIN, on observerait un accident hémolytique dans 0,19 % des transfusions, alors que si les transfusions étaient faites au hasard sans groupage préalable, les chances théoriques d'accidents ABO seraient d'après CAZAL (20) de 33 % en moyenne.

Dans la région toulousaine, la fréquence des groupes sanguins ABO est de : A = 45 %, B = 10 %, O = 42 % et AB = 3 %.

Nous venons de voir que le sang de groupe O peut être transfusé aux sujets de groupes O, A, B ou AB ; A peut être donné à A ou à AB ; et enfin le sang B peut être transfusé à un receveur B ou AB. Par conséquent, si cent transfusions étaient pratiquées au hasard chez des receveurs A, 87 seraient compatibles (45 A plus 42 O) et treize seulement incompatibles (10 B plus 3 AB). Le risque d'accident par incompatibilité ABO est donc de 13 % chez les receveurs A. Le même calcul appliqué aux autres groupes permet d'établir les risques de transfusions incompatibles, ceux-ci figurent au Tableau II :

GROUPE DU RECEVEUR	FRÉQUENCE DES GROUPES (en %)	RISQUE D'ACCIDENTS SANS GROUPAGE PRÉALABLE (%)
A	45	13
B	10	48
O	42	58
AB	3	0

TABLEAU II

On voit ainsi que le risque couru par un receveur de groupe B ou O est quatre à cinq fois supérieur à celui d'un receveur de groupe A ; il est nul pour le receveur de groupe AB.

Si l'on considérait maintenant 100 transfusions faites au hasard sans connaître les groupes des donneurs et des receveurs, il y aurait 45 chances sur 100 pour que le receveur soit de groupe A. Or, nous venons de le voir, il y a 13 % de risques qu'un receveur A soit transfusé avec du sang incompatible, par conséquent parmi ces 45 receveurs, 13 % soit environ 6, sont susceptibles de présenter un accident, alors que les 39 autres n'en présenteront pas. Le Tableau III fournit les résultats calculés pour l'ensemble des groupes ABO.

RECEVEUR			Chances de Transfusion compatible (en %)	Risques de Transfusion incompatible (en %)
GROUPE	FRÉQUENCE (en %)	RISQUE (en %)		
A	45	13	39, 15	5, 85
B	10	48	5, 20	4, 80
O	42	58	17, 64	24, 36
AB	3	0	3	0
		TOTAL	64, 99	35, 01

TABLEAU III

En conclusion, deux remarques sont à faire :

- LA FREQUENCE THEORIQUE des accidents par incompatibilité ABO est de 35 % ;

- d'un point de vue théorique, 75 % des accidents par incompatibilité de groupes ABO doivent survenir chez des RECEVEURS DE GROUPE O.

Pendant la période allant de 1964 à 1971, le Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse a pratiqué 7 vérifications de groupage ayant été motivées par un choc transfusionnel important. Parmi ces réactions à la transfusion, toutes étaient dues à une incompatibilité de groupe dans le système ABO. Dans un cas seulement, le diagnostic fut fait par le laboratoire ; dans les 6 autres cas, le transfuseur avait déjà constaté l'erreur.

D'autre part, dans 6 cas sur les 7 accidents par incompatibilité ABO, le groupage du receveur était correct mais le sang transfusé était destiné à un autre malade ; dans un cas (celui qui fut identifié par le laboratoire), observation n° 2, le receveur possédait une carte de groupe A, alors qu'il appartenait au groupe B.

Enfin, pendant la même période, allant de 1964 à 1971, le Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse a dépisté 74 erreurs de groupage sur 214 610 examens effectués ; ces erreurs étaient dues, soit à une erreur d'identification des prélèvements, soit à une erreur de retranscription.

Le Tableau IV compare les résultats des accidents que nous avons observés avec les chiffres théoriques que nous avons vus plus haut.

GROUPE DU RECEVEUR	RISQUE THÉORIQUE DE TRANSFUSION INCOMPATIBLE (en %)	ACCIDENTS CONSTATÉS à TOULOUSE
A	16,7	2
B	13,7	1
O	69,6	4
AB	0	0

TABLEAU IV

Compte-tenu du petit nombre d'accidents que nous rapportons, on constate cependant que le pourcentage des accidents réels survenant dans les différents groupes est voisin de celui des accidents théoriques.

3) - Les circonstances de survenue

Qu'il s'agisse du donneur ou bien du receveur, deux grandes causes d'erreurs sont à considérer :

- LES ERREURS TECHNIQUES ET BIOLOGIQUES,
- LES ERREURS DITES "HUMAINES".

- a) LES ERREURS TECHNIQUES ET BIOLOGIQUES

Elles sont nombreuses et variées. Elles peuvent être dues :

• A UNE FAUTE TECHNIQUE PROPREMENT DITE : mélange ou mauvaise distribution des réactifs, mauvais rinçage du matériel, etc... ;

• A UNE ALTERATION DES REACTIFS : les sérums tests sont vieux, pollués ou trop faibles ; les globules rouges tests sont abîmés par une mauvaise conservation, hémolysés ou pollués par des germes ;

• A LA FAIBLESSE DES ANTIGENES : les sous-groupes de A ;

• A LA FAIBLESSE DES ANTICORPS : chez le nouveau-né, chez l'adulte agammaglobulinémique ;

• A LA PRESENCE D'UN ANTICORPS IRREGULIER : anticorps irréguliers de type agglutinant, auto-anticorps qui donnent des agglutinations "supplémentaires" ; hémolysines qui donnent des agglutinations "en moins".

Toutes ces erreurs, nous y reviendrons, peuvent être évitées en effectuant des contrôles successifs par des techniciens différents ; en effet de telles erreurs sont rarissimes dans les laboratoires où ces précautions sont prises.

- b) LES ERREURS HUMAINES

Les erreurs humaines sont tout aussi nombreuses et variées.

Elles peuvent concerner, répétons le, aussi bien le receveur que le donneur et on peut schématiquement les diviser en trois groupes (19) :

- LES ERREURS D'IDENTITE DES SUJETS A GROUPER,
- LES ERREURS DE TRANSCRIPTION,
- LES ERREURS AU MOMENT DE LA TRANSFUSION.

1o - Les erreurs d'identité des sujets à grouper

Une erreur d'identité portant sur le sang d'un donneur ne peut pas avoir de conséquences sur le groupage du sang du flacon. Le groupe porté sur le flacon correspond bien à celui du sang qu'il contient. Par contre, ce donneur est en possession d'une carte de groupage qui ne correspond pas à son groupe. Dans ce cas, s'il avait besoin un jour d'être transfusé, l'erreur commise entre dans le cadre des erreurs d'identité effectuées sur le sang du receveur. En effet, les erreurs d'identité du receveur sont beaucoup plus graves. Elles peuvent être dues :

- A UN NOM MAL ECRIT ou mal orthographié ;
- A UNE HOMONYMIE ;
- A UNE INTERVERSION au moment du prélèvement de sang pour le groupage : confusion avec le voisin de lit en milieu hospitalier, avec le conjoint au laboratoire, interversion entre la mère et l'enfant à la maternité.

2o - Les erreurs de retranscription

Des erreurs de retranscription peuvent être commises à tous les niveaux :

- PAR LE TECHNICIEN qui interprète mal les résultats des réactions biologiques ou saute une ligne en retranscrivant les résultats sur le registre ;
- PAR LA SECRETAIRE qui fait une faute de frappe ou saute une ligne en retranscrivant les résultats du registre sur la feuille de groupage.

Les erreurs de retranscription peuvent aussi être dues à un lapsus qui fait écrire le contraire de ce que l'on voit : on constate par exemple une agglutination avec le sérum test anti-A à l'épreuve de Beth-Vincent et on écrit : "groupe B".

3o - Les erreurs au moment de la transfusion

A ce stade là, les erreurs de transfusion peuvent être dues à une confusion de flacon de sang : c'est le Centre de Transfusion qui délivre par exemple un flacon de sang de groupe A B au lieu de donner du sang A, mais dans la majorité des cas il s'agit d'une confusion d'identité :

- le commissionnaire vient chercher du sang pour un sujet avec la feuille de groupage d'un autre malade ;

- ce même commissionnaire, venu chercher du sang pour plusieurs sujets en même temps, se trompe dans la répartition des sangs ;

- deux malades de même nom sont hospitalisés dans le même service.

Dans d'autres cas :

- de mauvaises indications vont permettre ces erreurs d'identité : le médecin donne l'ordre de transfuser le malade de la chambre n° x, mais entre le moment ou cet ordre a été donné et celui où la transfusion doit être pratiquée la chambre a changé d'occupant.

Nous venons de le voir, ces erreurs dites "humaines" correspondent pour la plupart à des fautes d'inattention ; elles pourront être difficilement évitées à moins de pratiquer de très nombreux contrôles par des personnes différentes, en particulier une vérification soigneuse et un contrôle ultime au lit du malade pourront seuls les éviter. Enfin, en dernier ressort, si dans toute cette longue chaîne de vérification et de contrôle s'est quand même glissée une erreur, seule l'épreuve de compatibilité directe ultime pratiquée au lit du malade, au moment même de la transfusion, par le transfuseur lui-même, pourra la dépister.

Ainsi sur 47 cas d'incompatibilité A B O ayant entraîné des accidents rénaux, FUNCK-BRENTANO et JUNGERS (45) comptent : 23 cas d'erreurs de groupage, 21 cas d'erreurs dans le choix du flacon de sang, et seulement 2 cas d'erreurs dans la transcription des résultats et 1 cas d'erreur dans l'étiquettage du flacon de sang.

4) - Les manifestations cliniques

Quelles que soient les circonstances qui aboutissent à la survenue d'une transfusion incompatible dans le système A B O, les manifestations cliniques prennent l'allure d'un véritable drame.

- a) PHASE INITIALE

Elle se caractérise par un état de choc. C'est le premier signe, il est souvent intense et à peu près toujours retrouvé ; il se manifeste pourtant de manière différente suivant que le receveur est conscient ou non.

• LE RECEVEUR EST CONSCIENT : dès l'injection des 20 à 50 premiers millilitres de sang incompatible, le malade se plaint de signes subjectifs : angoisse, opression thoracique, céphalées, congestion de la face et parfois même apparaît une dyspnée. Mais surtout le sujet signale une douleur lombaire brutale atteignant vite son paroxysme. Bientôt s'installe la phase de choc proprement dite : la tension artérielle chute brutalement, le pouls devient petit, filant, difficile à percevoir ; la pâleur des téguments remplace la congestion de la face et traduit une vaso-constriction réactionnelle. Avec un certain retard, surviennent souvent des frissons, puis une ascencion thermique à 39° 5 C (4, 63).

• LE RECEVEUR EST INCONSCIENT : dans ce cas, qu'il s'agisse d'un coma médical, toxique,ou d'une inconscience anesthésique per-opératoire ou même post-opératoire, le receveur ne peut plus signaler la symptomatologie fonctionnelle. Deux signes vont plus tardivement attirer l'attention :

- DU CHIRURGIEN qui constate un saignement anormal, diffus, en nappe au niveau du champ opératoire ;

- DU TRANSFUSEUR qui note une chute brutale de la tension artérielle sans raison apparente, tandis que le pouls devient petit et rapide.

Parfois, une diminution de la diurèse peut-être notée (5, 61).

De telles manifestations commandent l'arrêt immédicat de la transfusion et la mise en oeuvre d'un traitement symptomatique et conservateur ; les prélèvements nécessaires aux divers contrôles doivent être effectués d'extrême urgence.

En l'absence de traitement la mort peut survenir dans les heures ou les minutes qui suivent ; mais dans la plupart des cas, après les premières heures dramatiques, l'état du malade s'améliore et peut même paraître rassurant. Pourtant la surveillance ne doit pas être relachée, car, après une période d'hémoglobinémie immédiate (durant de quelques heures à quelques jours) bientôt suivie d'hémoglobinurie, la courbe de diurèse chute annonçant une anurie. Le lendemain de l'accident le receveur présente un ictère plus ou moins prononcé : tantôt il est généralisé, cutané et muqueux, tantôt limité aux conjonctives ; la bilirubine indirecte est très augmentée.

Dans quelques cas où l'accident hémolytique par incompatibilité de groupe ABO est passé inaperçu, il se révèlera seulement par un ictère associé à une diminution de la diurèse.

- b) PHASE D'ANURIE

L'anurie est très fréquente après un accident par incompatibilité A B O ; elle est quasi constante lorsque l'hémolyse s'est déroulée chez un receveur inconscient (45). Elle apparaît dès les premières heures et peut durer de 1 à 23 jours (45). Elle n'est pas parallèle à l'intensité de l'hémolyse car des chocs avec anémie légère et hémoglobinémie basse s'accompagnent fréquemment d'anurie prolongée (57). Par contre, il est exceptionnel qu'une hémolyse massive ne soit pas suivie d'anurie.

Mais dans tous les cas où une insuffisance rénale aiguë apparaît, on peut retrouver des signes de choc important au moment de la transfusion ; l'intensité et la durée du choc initial jouent un rôle fondamental dans la génèse et l'évolution de l'anurie. Il faut cependant noter que les cas d'insuffisance rénale aiguë sévère à diurèse conservée ne sont pas rares.

Une fois l'insuffisance rénale aiguë installée, le syndrome humoral est semblable à celui que l'on observe dans les autres néphropathies tubulaires aiguës hémolytiques ; il associe :

- une hyperazotémie augmentant progressivement pour atteindre 4 à 5 /l entre le 5ème et le 13ème jour de l'évolution ;

- une hyperkaliémie due à l'insuffisance rénale (et non à la libération de potassium lors de la lyse globulaire) ;

- un syndrome hémorragique aigu pouvant dans certains cas justifier une exsanguino-transfusion ;

- des hémorragies plus tardives favorisées par l'insuffisance rénale mais aussi par des causes extra-rénales telles que l'éthylisme, une leucose aiguë, etc... .

Les autres éléments humoraux tels que le delta cryoscopique corrigé, le chlore ou la réserve alcaline sont sensiblement normaux (45). Deux signes négatifs sont importants à noter : l'absence d'oedèmes et l'absence d'hypertension artérielle.

A cette phase, et avant l'utilisation du rein artificiel, la mort était pratiquement toujours la règle. Actuellement les séances d'épuration extra-rénales permettent d'attendre la phase de reprise de la diurèse.

- c) PHASE DE REPRISE DE LA DIURESE

Lorsque la diurèse reprend, le plus souvent entre le 10ème et le 15ème jours, on observe fréquemment une période de polyurie à 2, 500 l - 3 l, parfois même d'avantage. Ces urines sont diluées, pauvres en urée mais contenant des quantités importantes de sels. Le malade est ainsi exposé à une deshydratation extra-cellulaire puis globale si cette déperdition hydro-électrolytique n'est pas soigneusement et régulièrement compensée. Bien plus, il n'est pas rare qu'il meure de complications telles que syncope, oedème aigu du poumon ou hémorragies, alors que la diurèse est supérieure à 1 l/ 24 h.

Lorsque la guérison survient la fonction rénale se rétablit dans son intégralité.

Nous venons de voir la forme clinique type de l'accident par incompatibilité ABO. A côté de cette forme bien classique (qui reste la plus fréquente et la plus grave) dans quelques cas, l'accident peut prendre une allure plus modérée. Le tableau clinique est alors celui d'un ictère hémolytique avec retentissement rénal modéré (observation n° 2) ; l'incompatibilité n'est soupçonnée que devant l'inefficacité de la transfusion, l'ictère, et oligurie avec urines foncées. Les facteurs modifiant ainsi la réaction du sujet ne sont pas connus ; souvent ce sont des individus porteurs d'hémopathies malignes, de maladie d'Hodgkin, etc... ; cependant on ignore s'il existe un rapport entre ces maladies et la modération des réactions à l'hémolyse.

5) - La pathogénie

La pathogénie de l'accident hémolytique par incompatibilité sanguine pose de nombreux problèmes qui ne sont pas entièrement résolus. Nous avons vu que le point de départ de l'accident correspondait à l'injection d'un sang incompatible.

- a) L'HÉMOLYSE

Dès leur introduction dans la circulation du receveur les globules rouges du donneur sont sensibilisés par les anticorps du receveur.

C'est là le premier temps de la réaction où le complément n'est pas indispensable ; cependant certains auteurs avec CUTBUSH et MOLLISSON (27) ont noté que la présence du complément activerait la fixation des hémolysines sur les antigènes érythrocytaires.

Dans un deuxième temps, la fixation du complément sur les complexes antigènes-anticorps entraînerait des modifications des propriétés osmotiques de la membrane des hématies sans doute en perturbant l'équilibre des charges électriques et des liaisons ioniques. Ainsi modifiés, les globules rouges se gonfleraient de liquide extra-cellulaire et éclateraient : c'est la lyse globulaire intravasculaire. En réalité il apparaît actuellement que le mécanisme par lequel la formation antigène-anticorps-complément entraîne la destruction du globule rouge (portant l'antigène) ne se résumerait pas à une simple modification de la perméabilité de la membrane érythrocytaire par déséquilibre ionique ; en effet d'autres mécanismes enzymatiques en particulier pourraient intervenir (28).

Il est à noter que cette action hémolysante des anticorps "agglutinants" est retrouvée in vitro si la quantité des anticorps est suffisante par rapport à l'antigène. Or la transfusion distille les globules rouges incompatibles dans la circulation du receveur.

Cette hémolyse intravasculaire est très rapide : CUTBUSH et MOLLISON (27) utilisant des hématies marquées au ^{51}Cr ou au ^{32}P, ont injecté une suspension à 5 % en milieu salin de globules rouges de groupe B à un receveur de groupe A. Celui-ci possédait dans son sérum un anticorps naturel anti-B faible, de titre 12 ; dans ces conditions les hématies incompatibles injectées ont été détruites en moins de trois minutes.

- b) LES CONSÉQUENCES

Cette hémolyse qui répétons-le est intravasculaire, massive et brutale, libère dans le torrent circulatoire, essentiellement de l'hémoglobine en quantité importante mais également des substances de nature protéïque provenant des stromas globulaires qui ont une action vasomotrice ; ces substances seraient à l'origine de perturbations circulatoires engendrant "le choc hémolytique". Hémoglobinémie et choc sont les premières conséquences de l'accident par incompatibilité ABO.

• L'HEMOGLOBINEMIE donne au plasma la teinte rouge bien caractéristique de l'hémolyse, elle débute dès les premières minutes qui suivent l'injection de sang incompatible, elle atteint son maximum 1 à 2 heures après. Le décalage du maximum de l'hémoglobinémie par rapport à la transfusion, est lié certes à une hémolyse intravasculaire qui se prolonge mais aussi à une hémolyse extra-vasculaire : en effet CUTBUSH et MOLLISON (27) ont montré que, dans le cas de l'incompatibilité ABO, une hémolyse intra-tissulaire et en particulier intra-hépatique, vient se supperposer à l'hémolyse intravasculaire.

• LE CHOC "PRIMAIRE" qui suit immédiatement la destruction des hématies est transitoire. Il serait dû à la vaso-dilatation cutanée à laquelle fait suite très rapidement une vaso-constriction tendant à compenser le choc en déplaçant la masse sanguine vers les territoires splanchniques : ainsi les téguments d'abord congestionnés deviennent rapidement pâles et marbrés.

Classiquement, on considère que l'hémoglobinémie et le choc sont à l'origine de l'anurie. En réalité cette hypothèse ne paraît pas admise par tout le monde, mais il nous paraît utile, avant d'aborder le rôle de l'hémoglobinémie dans la génèse de l'anurie, d'envisager une étude succinte de l'histologie des lésions rénales observées.

• LES LESIONS RENALES : L'étude macroscopique des reins provenant de sujets ayant présenté un choc transfusionnel montre une augmentation de volume avec congestion. A la coupe, le cortex est pâle, contrastant avec la coloration de la médullaire.

A l'examen microscopique, les glomérules exsangues présentent une structure sensiblement normale. Il en est de même des vaisseaux intertubulaires pre- et post-tubulaires pauvres en sang. L'atteinte des tubes proximaux est minime de même que celle des branches descendantes des anses de Henlé. Par contre, les tubes distaux et les branches ascendantes des anses de Henlé sont le siège de lésions importantes : les cellules tubulaires dégénèrent et se nécrosent, les membranes tubulaires sont rompues, créant des communications tubulo-veineuses et tubulo-interstitielles ; ces ruptures entraînent des réactions péri-tubulaires, un oedème et une infiltration cellulaire lympho-plasmocytaire (5, 78). La lumière tubulaire est encombrée d'amas hyalins et pigmentaires ; il en est de même pour les tubes collecteurs (5). En outre, il n'existe pas de relation entre la localisation des atteintes cellulaires et celle des dépôts intra-tubulaires (5). Toutes les lésions sont parcellaires, irrégulièrement distribuées ; il existe de nombreux tubes intacts (78).

• LE MECANISME intime de l'anurie n'est pas encore élucidé. En effet l'action toxique de l'hémoglobine a été expérimentalement étudiée par de nombreux auteurs (in ANDRE et Coll. : 5, 2).
Normalement l'hémoglobine existe dans le sang à des taux très faibles. Lorsqu'il se produit une hémolyse intravasculaire, l'hémoglobine augmente brutalement dans le sang et passe dans les urines dès que le taux sanguin atteint 150 mg pour 100 ml (115). Il est à noter que ce seuil d'excrétion rénal de l'hémoglobine est très vite atteint dans le cas de transfusion incompatible. Une fois ce seuil dépassé, lorsque l'hémoglobine passe dans les urines, l'hémoglobinurie persiste même si le taux de l'hémoglobinémie devient bien inférieur à ce seuil (30 mg pour 100 ml) (28). Dans les tubes rénaux, l'hémoglobine est transformée en oxyhémoglobine soluble puis en méthémoglobine insoluble en milieu acide.

L'hémoglobine seule ne peut être tenue pour responsable des lésions rénales. En effet, il est possible chez le chien ou chez le lapin d'injecter des quantités importantes d'hémoglobine, que les urines soient acides ou non, sans léser les reins. Chez l'homme, l'injection de doses massives d'hémoglobine représentant l'hémolyse de 300 ml de sang incompatible n'entraîne pas d'anurie (8, 26, 53). Cependant MILLER et Mc DONALD (71) ont montré chez l'homme que l'hyperhémoglobinémie entraîne une diminution du flux sanguin rénal ; celle-ci s'accompagne d'une réduction passagère de la clearance de l'inuline et du P. A. H. et d'une diminution de la diurèse. Ils en ont conclu que l'hémoglobine seule est incapable de provoquer une anurie. Il faut donc chercher ailleurs l'origine de l'anurie.

Il est difficile d'admettre que le collapsus à lui seul puisse être responsable de l'anurie. En effet, des hypotensions graves et prolongées pendant une demi-heure, une heure n'entraînent pas de lésions rénales en l'absence de facteurs associés ; la diurèse reprend dès que la tension artérielle remonte (78).

Par contre, l'association d'une injection d'hémoglobine à une ischémie rénale passagère (par clampage des artères rénales pendant une demi-heure ou heure) ou l'injection d'hémoglobine à des animaux en état de collapsus permet de réaliser une néphropathie tubulo-interstitielle très comparable aux lésions observées dans la néphropathie du choc transfusionnel (2) L'association du collapsus et de l'hémoglobinémie ne permet cependant pas d'expliquer tous les cas de tubulopathie observés après une transfusion incompatible A B O. En effet, il existe nous l'avons vu, des transfusions incompatibles A B O n'entraînant pas de modifications tensionnelles notables ni d'hémoglobinémie importante, mais provoquant pourtant des insuffisances rénales sévères. Certains auteurs, constatant l'existence :

- de nombreux tubes intacts,
- de capillaires glomérulaires normaux,
- d'un flux sanguin rénal égal à 20 à 30 % de la normale,

ont invoqué la théorie des shunts de Trueta qui dériveraient le sang vers la médullaire sans jamais pouvoir prouver l'existence de ces shunts (in 78).

D'autres auteurs pensent que l'oedème interstitiel en augmentant la contre pression intra-tubulaire, favoriserait la réabsorption de l'urine primitive par diffusion dans l'interstitium et les lymphatiques (in 78).

Enfin plus récemment, Mc KAY (64) a émis l'hypothèse que tous les globules incompatibles ne sont pas hémolysés dès leur introduction dans la circulation du receveur ; l'anticorps naturel provoquerait la formation de micro-agglutinats. La migration de ces micro-embols, augmentés par la précipitation de fibrine, et leur blocage au niveau des capillaires, seraient alors responsables d'une coagulation intravasculaire disséminée (C. I. V. D.).

D'après l'auteur, la C. I. V. D. serait à l'origine de toute la symptomatologie clinique observée :

- L'ARRET DES MICRO-EMBOLS dans les capillaires pulmonaires provoque la formation de micro-infarctus disséminés, réduisant ainsi l'hématose : ils seraient responsables de la dyspnée ;

- LA THROMBOSE DES CAPILLAIRES CUTANES entraînerait la congestion de la face qui précède celle de tous les téguments ;

- LA MIGRATION DANS LA CIRCULATION CEPHALIQUE se manifesterait par les céphalées ;

- LA STASE DANS LES CAPILLAIRES DES REINS provoquerait leur distension qui se manifeste par la néphralgie (cette douleur n'existe pas dans les accidents hémolytiques d'autres origines) ;

- LE CHOC qui suit de quelques minutes le début de la transfusion incompatible. Le mécanisme qui déclencherait ce choc "primaire" n'est pas connu. Cependant, expérimentalement chez l'animal, l'auteur a pu diminuer son intensité, parfois même empêcher sa survenue par l'administration précoce d'héparine ; tandis que l'administration de Sulfate de Protamine chez l'animal ainsi hépariné aggravait le choc ou le déclenchait.

La C. I. V. D. entraîne la souffrance des cellules qui n'étant plus irriguées se vacuolisent, libérant des substances vasodilatatrices. La libération simultanée d'enzymes protéolytiques va entraîner la destruction des micro-thrombi et le rétablissement de la circulation : le choc regresse. Mais la restauration du courant circulatoire va disséminer les substances provenant de l'anoxie cellulaire et de la protéolyse : plasmine, bradykinine, ferritine, électrolytes, acide lactique, etc... Ces métabolites engendrent de nouvelles réactions vaso-motrices : c'est le choc "secondaire" qui est intense et qui va se prolonger.

A ce stade de la maladie les facteurs de la coagulation ont été consommés ; ils sont en quantité insuffisante pour assurer une hémostase normale et les hémorragies apparaissent, généralisées : au niveau des muqueuses de la bouche, de la plaie opératoire, dans les urines, mais aussi dans les viscères, le rein, la surrénale, le cerveau, la rate, etc... (18).

L'hypothèse d'un tel mécanisme n'est nullement incompatible avec les données expérimentales que nous avons rapportées. Il demande à être contrôlé ; mais s'il se révèle exact, on conçoit que lors d'un accident par incompatibilité sanguine, les lésions (et en particulier les lésions rénales) soient installées dès que l'accident est cliniquement révélé. Cela expliquerait l'échec de toutes les tentatives thérapeutiques jusqu'ici entreprises ; cela aussi conduirait à traiter les accidents hémolytiques de la transfusion par l'Héparine (2).

Nous venons d'envisager les accidents hémolytiques dus à l'incompatibilité de groupe ABO. Cependant, jusqu'en 1940, un certain nombre d'accidents hémolytiques ont été observés lors de transfusions compatibles du point de vue ABO. Comment pouvait-on les expliquer ? Il fallait évoquer l'intervention d'anticorps autres que ceux du système ABO : les anticorps dits "irréguliers".

L'étude de leurs caractères immunologiques et des réactions transfusionnelles dont ils sont responsables est envisagée dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

LES AUTRES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS HEMOLYTIQUES

Nous devons envisager ici l'étude des accidents transfusionnels hémolytiques qui ne sont pas liés à une erreur de groupes ABO.
Nous avons déjà vu qu'il s'agit des accidents dus :

- A LA PRESENCE D'ANTICORPS IRREGULIERS,
- A L'UTILISATION D'UN SANG DE DONNEUR DANGEREUX.

I - LES ACCIDENTS LIÉS A LA PRÉSENCE D'ANTICORPS IRRÉGULIERS

Les anticorps irréguliers quel qu'en soit leur type (allo- ou auto-anticorps) peuvent être présents aussi bien dans le sang du donneur que dans celui du receveur. Cependant trois points sont importants à noter :

1) - d'un point de vue général la présence de ces anticorps irréguliers est liée à la fréquence des stimulations antigéniques ; il est évident que les receveurs et en particulier les polytransfusés et les multipares y sont les plus exposés : les anticorps irréguliers seront donc plus fréquemment rencontrés chez les receveurs que chez les donneurs ;

2) - dans tous les Centres de Transfusion Sanguine, le dépistage systématique de ces anticorps est pratiqué obligatoirement sur tous les prélèvements des donneurs ; par conséquent chaque fois que de tels anticorps sont retrouvés, le flacon de sang n'est pas utilisé en vue de transfusions ;

3) - pour provoquer un accident hémolytique les anticorps irréguliers chez le donneur doivent être suffisamment puissants ; or de tels anticorps chez un donneur sont le plus souvent naturels et, nous le verrons, les anticorps irréguliers naturels sont en général de titre faible.

Pour ces trois raisons, les accidents transfusionnels dus à des anticorps irréguliers observés en pratique, sont liés à la présence de ceux-ci chez le receveur. Aussi est-il logique de limiter notre étude aux accidents transfusionnels liés à la présence d'anticorps irréguliers chez le receveur.

1° - DONNÉES IMMUNOLOGIQUES

Nous avons vu que les individus "normaux" possédaient éventuellement dans leur sérum des anti-A et/ou anti-B suivant le groupe ABO auquel ils appartiennent. Ces anticorps anti-A des sujets B et O, et anti-B des sujets A et O apparaissent de façon obligatoire en fonction du groupe ABO de l'individu : ce sont des anticorps "réguliers".

A côté de ces anticorps réguliers, d'autres apparaissent de façon moins systématique chez les individus dépourvus de l'antigène considéré : ce sont des anticorps "irréguliers". Parmi ces anticorps irréguliers, certains sont retrouvés dans le sérum en dehors de toute cause d'immunisation apparente : ils sont dits alors naturels et irréguliers par opposition aux anti-A et aux anti-B qui sont naturels et réguliers. D'autres, au contraire, sont produits à la suite de stimulations antigéniques (grossesses, hémothérapie par exemple) : ce sont des anticorps irréguliers et immuns. D'autres enfin, anormaux eux-aussi, se développent chez un individu possédant lui-même l'antigène correspondant : ce sont des auto-anticorps actifs sur les hématies du sujet lui-même et sur celles de tous les individus possédant l'antigène correspondant.

Ils diffèrent les uns des autres par leur spécificité, c'est à dire par l'antigène de groupe sanguin avec lequel ils réagissent spécifiquement. Ils diffèrent aussi par leurs propriétés physico-chimiques et sérologiques et de ce fait les conséquences cliniques seront différentes. En effet ces caractères sérologiques permettent de classer les anticorps en deux groupes :

- ceux dont l'optimum thermique d'action est situé à 37° C : ce sont les anticorps dits "chauds" ;

- ceux dont l'optimum thermique est bas (+ 4° C) : ce sont les anticorps dits "froids".

Après l'étude de ces deux groupes, nous pourrons envisager les problèmes posés par les auto-anticorps.

1) - Les anticorps irréguliers «chauds»

De tels anticorps, nous venons de le voir, se fixent sur l'antigène correspondant de manière élective à 37° C ; c'est dire qu'ils seront très actifs in vivo.

- Ils sont le plus souvent de TYPE "IMMUN", produits par transfusions ou grossesses : il s'agit donc D'ALLO-ANTICORPS ;

- Ils appartiennent généralement à la classe immunoglobulinique Ig G ou γG ;

• Ils sont dits NON AGGLUTINANTS, car ils ne provoquent pas l'agglutination en milieu salin mais dans ce milieu ils se fixent sur les hématies ; l'agglutination ne pourra être réalisée que grâce à des artifices de techniques : milieu macro-moléculaire, sérum anti-globuline, hématies préalablement traitées par un enzyme protéolytique, etc... ; de ce fait de tels anticorps ne seront pas révélés par l'épreuve de compatibilité directe effectuée au lit du malade ;

• Ils sont THERMOSTABLES à 70° C, pendant 20 minutes ;

• Ils sont capables de traverser le placenta grâce au site spécial de traversée placentaire que portent les Ig G : ils seront donc responsables de maladie hémolytique chez le nouveau-né.

Tels sont donc les caractères généraux de ces anticorps. Envisageons très succintement l'étude de la spécificité de certains d'entre eux.

- a) LES ANTICORPS DU SYSTEME RHÉSUS

Parmi les nombreuses spécificités décrites, la plus fréquente et de loin est celle qui reconnait le facteur Rhesus standard (Rh_0 ou antigène D).

Soulignons d'emblée que d'autres spécificités sont également rencontrées, rarement isolées, le plus souvent associées entre elles et surtout à l'anti-D. Bien plus (12), beaucoup d'anticorps anti-Rhesus sont en fait des mélanges d'anticorps correspondants à des antigènes simples (D, C, E, c, e) et d'anticorps correspondants à des antigènes composés (Ce, CE, ce, cE, etc...). Pour la simplicité de l'exposé, nous ne pourrons tenir compte que des antigènes simples. Cette complexité des anticorps du système Rhesus est liée essentiellement à des différences de pouvoir immunogène et de répartition des antigènes Rh. En effet, l'antigène D est de loin le plus immunogène mais aussi le plus fréquent (80 - 85 %) ; par conséquent les individus dépourvus de l'antigène D, appelés dd, auront statistiquement davantage de chances d'être en contact avec des hématies Rh standard positif et pourront alors élaborer un anticorps anti-D. L'antigène C est moins fréquent (70 % environ) mais aussi moins immunogène que l'antigène D. L'antigène E serait plus immunogène que l'antigène C (28, 50) mais nettement moins fréquent (30 %) de sorte que les chances de contact incompatible seront plus faibles. L'antigène c est moins immunogène que C mais par contre beaucoup plus fréquent (85 %) ; seuls les sujets CC seront susceptibles de s'immuniser contre l'antigène c. Enfin le moins immunogène de tous est l'antigène e, par contre c'est le plus fréquent puisqu'on le retrouve chez 97 % d'entre eux ; par conséquent seuls les individus EE sont susceptibles de synthétiser un anti-e.
Ces notions sont résumées dans le Tableau V.

ANTIGENES	L'ANTIGENE EST PRÉSENT CHEZ:	L'ANTIGENE EST ABSENT CHEZ:	IMMUNOGÉNICITÉ
D	80 %	20 % (dd)	++++
E	30 %	70 % (ee)	+++
C	70 %	30 % (cc)	++
c	85 %	15 % (CC)	+
e	97 %	3 % (EE)	(+)

TABLEAU V

Ainsi que nous venons de le voir la fréquence d'un anticorps dépend du pouvoir immunogène de l'antigène et de la fréquence des individus dépourvus de cet antigène représentée dans la troisième colonne du Tableau V.

Cette dernière notion implique un troisième facteur : l'hérédité des antigènes Rhesus. En effet, deux hypothèses génétiques peuvent être retenues :

- Selon WIENER, la transmission des antigènes du système Rhesus serait sous la dépendance d'un seul couple de gènes polyalléliques pouvant siéger sur un seul locus ; chaque chromosome ne porterait qu'un seul gène, mais celui-ci serait capable de conditionner la présence sur les hématies de plusieurs "spécificités sérologiques" ou antigènes (WIENER, in 50) ;

- Au contraire, selon FISHER et RACE les antigènes du système Rhesus seraient sous la dépendance de trois gènes portés par le même chromosome, il y aurait donc trois loci ; chacun de ces gènes déterminerait sur l'hématie la présence d'un seul antigène. Ainsi il y aurait trois couples de gènes :

  - le couple Dd : le produit du gène d n'a jusqu'à présent jamais été reconnu, par conséquent, l'existence du gène d ne peut être que postulée ;

  - le couple Cc ;

  - le couple Ee.

Mis à part le gène d, tous les autres peuvent subir des mutations. La plus importante d'entre elles est la mutation D^u qui aboutit à la synthèse d'un antigène D faible. Il faut toutefois noter que cet antigène D^u bien que "dégradé" est capable d'immuniser un sujet dd ; celui-ci élabore alors un anticorps qui a toutes les caractéristiques d'un anti-D. C'est pourquoi en matière de transfusion sanguine, le sang D^u ne doit jamais être injecté à des receveurs Rh négatifs.

Quelle que soit l'hypothèse génétique retenue, il est à noter que les combinaisons des divers antigènes Rh ne se font pas au hasard. En effet, certaines d'entre elles sont fréquentes, d'autres plus rares, d'autres enfin exceptionnelles.

Dans notre région, les gènes ou chromosomes les plus fréquents sont CDe ou R_1 et cde ou r ; vient ensuite avec une fréquence nettement plus faible la combinaison cDE ou R_2. Les gènes ou chromosomes rares sont : Cde ou r', cdE ou r" et cDe ou R_o. Enfin les gènes ou chromosomes exceptionnels sont : CDE ou R_z et CdE ou r_y (Tableau VI).

CHROMOSOMES		FRÉQUENCES
NOMENCLATURE DE WIENER	NOMENCLATURE DE FISHER ET RACE	
CDE cde	R_1 r	++++
cDE	R_2	++
Cde cdE cDe	r' r" R_o	(+)
CDE CdE	R_z r_y	0

TABLEAU VI

Comme nous l'avons souligné plus haut, l'antigène D occupe une place prépondérante dans l'allo-immunisation foeto-maternelle et transfusionnelle : il représente à lui seul selon GOUDEMAND (50), 98 % des cas d'immunisation foeto-maternelle et 95 % des cas d'immunisation transfusionnelle. Mais nous l'avons également souligné, il est fréquent d'observer une immunisation contre deux ou même plusieurs antigènes du système Rh.

Dans la grande majorité de ces cas, l'antigène D est quand même impliqué. En effet, de 1966 à 1970, parmi les 477 anticorps dirigés contre les antigènes du système Rhesus dépistés et identifiés au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique de Toulouse, 397 soit 83, 5 % possédaient une spécificité anti-D. D'autre part, 396 sérums, soit 82, 9 % étaient monospécifiques ; il faut cependant noter que dans 319 cas, soit 80, 9 %, on retrouvait un anti-D monospécifique. Il en ressort que les sujets qui s'immunisent le plus fréquemment sont les individus Rh négatif et plus particulièrement de génotype cde/cde. Par ailleurs étant donné le pouvoir immunogène des antigènes C et E les sujets dd possédant de tels antigènes ne doivent pas être considérés comme des donneurs "Rhésus négatifs" ; en effet, si un malade cde/cde reçoit du sang dd mais C et/ou E, il risque fort de s'immuniser contre ces antigènes C et/ou E. C'est pourquoi les "donneurs universels" doivent être, non seulement O, mais aussi cde/cde (rr).

- b) LES ANTICORPS DU SYSTEME KELL-CELLANO

De même qu'un donneur universel doit être de génotype cde/cde, il doit être aussi Kell négatif, c'est dire que l'antigène Kell est considéré comme immunogène. Certes, il l'est peut-être moins que l'antigène D, mais sa relative rareté fait que les anticorps anti-Kell ne sont pas très fréquemment rencontrés (12, 50).

L'antigène Kell ou K est retrouvé en effet chez 10 % de la population (50) : les chances de contact incompatible sont donc très faibles.

Les anticorps anti-Kell présentent les mêmes caractéristiques sérologiques que les anticorps anti-Rh : ils sont responsables des mêmes accidents transfusionnels que les anticorps anti-Rh et sont eux aussi capables de traverser le placenta et de provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

Les anticorps anti-CELLANO (ou anti-k) sont exceptionnels : la raison essentielle en est la très grande fréquence de l'antigène k qui est présent chez 99, 8 % des individus (50). Par conséquent une fraction minime de la population, 0, 2 %, de génotype K/K est susceptible de s'immuniser. Par contre lorsqu'un receveur possède un anti-CELLANO, il sera très difficile de lui trouver un sang compatible.

Ajoutons enfin, que les gènes qui président à la transmission des antigènes K et k sont allèles et sont codominants.

- c) LES ANTICORPS ANTI-DUFFY, ANTI-KIDD, ANTI-LUTHERAN, ANTI-S et ANTI-s

Il s'agit là d'anticorps dirigés contre des antigènes appartenant à divers systèmes de groupes érythrocytaires et ayant comme caractères communs :

- leur rareté ;
- leur origine allo-immune ;
- le pouvoir immunogène faible des antigènes correspondants ;
- leur association fréquente à un ou plusieurs anticorps reconnaissant des antigènes plus immunogènes tels que ceux du système Rhesus ou du système Kell-Cellano.

Cette dernière caractéristique fait qu'un sérum contenant de tels anticorps est facilement dépisté par des méthodes courantes de recherche d'anticorps irréguliers.

Tous ces anticorps peuvent être responsables d'accidents hémolytiques transfusionnels ou péri-nataux. Leur présence chez un receveur restreint de plus en plus les chances de trouver du sang compatible. Cependant en pratique transfusionnelle courante il est impossible de tenir compte de la compatibilité au sein de ces divers systèmes de groupes, sauf bien entendu lorsque le receveur possède l'un de ces anticorps.

Il est à noter que parmi les anti-Lutheran connus, certains ne paraissent pas être rattachés à une cause apparente d'immunisation : on est donc obligé de considérer ces cas particuliers comme des anticorps naturels.

2) - Les anticorps irréguliers «froids»

Ils ont un optimum thermique situé aux alentours de + 4° C mais agissent encore généralement bien à température du laboratoire en raison de leur amplitude thermique. Ils se fixent mal sur l'antigène correspondant à 37° C : leur intervention dans la production d'un accident transfusionnel est discutée.

- Il s'agit le plus souvent D'ANTICORPS "NATURELS", apparaissant en dehors de toute stimulation antigénique reconnue ;
- Leur molécule est de grande taille et fait partie de la classe γM (ou Ig M) des immunoglobulines ;

• Ils sont AGGLUTINANTS et réagissent en particulier en milieu salin ; ce caractère est d'importance car de tels anticorps seront révélés par l'épreuve de compatibilité directe ;

• Ils peuvent parfois être hémolytiques in vitro à 37° C ;

• Ils sont thermolabiles à 70° C pendant 20 minutes ;

• Ils sont incapables de traverser le placenta : leur rôle dans la génèse de la maladie hémolytique chez le nouveau-né est lui aussi discuté.

Ces caractères sérologiques sont communs à divers anticorps reconnaissant les antigènes appartenant eux-mêmes à divers systèmes de groupes sanguins. Nous avons déjà vu qu'en ce qui concerne le système ABO, l'anti-H de certains sujets A_1 ou A_1B et l'anti-A_2 de certains sujets A_2, A faibles ou A_2B étaient des anticorps irréguliers naturels ; nous ne reviendrons donc pas sur leur étude ni sur celle des anti-Luthéran naturels.

Les anticorps anti-I et anti-i sont très exceptionnellement des allo-anticorps ; ils sont toujours ou peu s'en faut des auto-anticorps (parfois même des hétéro-anticorps dans le cas de l'anti-i), il est donc logique d'envisager leur étude avec celle des auto-anticorps.

- a) LES ANTICORPS DU SYSTEME P, Tja

L'anticorps anti-P est l'un des anticorps irréguliers naturels les plus fréquemment rencontrés : 286 cas ont été dénombrés au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse de 1966 à 1970 ; ceci est probablement en rapport avec la grande fréquence de l'antigène P puisqu'il est retrouvé chez 80 % environ de la population. Les sujets porteurs de l'anti-P possédant également l'antigène Tj^a sont appelés P_1. Du point de vue sérologique cet anticorps ne présente pas de caractères particuliers, si ce n'est qu'il n'est jamais hémolytique in vitro. Il est présent chez les individus P_2, c'est à dire possédant l'antigène Tj^a mais dépourvus de l'antigène P.

Par contre, l'anticorps anti-Tj^a est exceptionnel et représente une hémolysine très puissante. Il est retrouvé chez les sujets pp qui sont P(-) et Tj^a(-) : de tels sujets sont exceptionnels puisqu'une douzaine de cas seulement a été dénombrée dans le monde (50). Il semble que chez tous l'anti-Tj^a qui est en fait un anti-P + Tj^a ait été retrouvé : peut-on parler alors d'un anticorps irrégulier ou bien doit-on le considérer comme un anticorps "régulier" ?, la question reste sans réponse.

Quoiqu'il en soit, il est bien particulier car il se fixe sur l'antigène de manière élective à + 4° C et à cette température et en l'absence de complément il est agglutinant ; par contre, si l'on se trouve à 37° C et en présence de complément il provoque l'hémolyse. Une autre particularité de cet anticorps c'est qu'il peut survenir chez un malade Tj^a positif : dans ce cas il s'agit d'un auto-anticorps et plus spécialement d'une hémolysine biphasique sur l'étude de laquelle nous reviendrons.

Enfin, bien que ces cas soient exceptionnels, il faut savoir que de tels sujets ne peuvent pratiquement être transfusés car l'antigène Tj^a est, nous l'avons vu, excessivement répandu : il est d'ailleurs considéré comme un antigène "public". Ceci souligne l'intérêt d'un fichier international des groupes rares tels que précisément les sujets pp.

- b) LES ANTICORPS ANTI-M et ANTI-N

Les anticorps anti-N sont exceptionnels chez l'homme : ils ne peuvent être présents que chez les sujets MM qui représentent pourtant 28 % de la population (50) ; la raison de cette extrême rareté de l'anti-N est inconnue.

Les anticorps anti-M sont par contre moins rares.

Ils sont le plus souvent naturels et présentent les caractères sérologiques que nous avons décrit à ce type d'anticorps. Ils sont rarement immuns et revêtent alors les caractéristiques des anticorps de type "chaud" pouvant alors être à l'origine d'accidents transfusionnels.

Les anti-M ne peuvent être rencontrés que chez les sujets de génotype NN représentant 22 % de la population (50 % des sujets sont MN)(50).

Il est à noter que les antigènes M N S et s sont liés génétiquement et forment un seul système ; leur transmission se fait par deux loci contigus. Cependant il est remarquable que les propriétés sérologiques des anti-M et des anti-N d'une part et celles des anti-S et anti-s d'autre part soient opposées.

- c) LES ANTICORPS DU SYSTEME LEWIS

Le système Lewis présente certaines caractéristiques génétiques et sérologiques :

- C'est un système d'ANTIGENES SOLUBLES fixés secondairement sur les hématies ; par conséquent les antigènes Lewis seront retrouvés sur les globules rouges et surtout dans les liquides de sécrétion en particulier dans le plasma et dans la salive ;

- Le gène Le dominant, entraîne la synthèse de la substance Lewis^a (Le^a) ; le gène Se (présent nous l'avons vu chez les sujets "sécréteurs" de la substance A B H) assure la synthèse de l'antigène Lewis^b (Le^b) à partir de la substance Le^a ; de ce fait les sujets "non sécréteurs", s'ils possèdent le gène Le synthétisent uniquement l'antigène Le^a et sont de phénotypes salivaire et érythrocytaire Le$^{(a+ b-)}$; les individus dépourvus du gène Le sont Le$^{(a- b-)}$ dans la salive, le plasma et sur les hématies ; ils peuvent être cependant "sécréteurs" ou "non sécréteurs" de substances A B H. Les sujets qui possèdent à la fois Le et Se seront Le$^{(a+ b+)}$ dans la salive et dans le plasma, mais de phénotype érythrocytaire Le$^{(a- b+)}$; c'est pourquoi il ne peut pas exister d'anticorps irréguliers anti-Le^a chez les sujets de phénotype érythrocytaire Le$^{(a- b+)}$.

- Tous les nouveau-nés sont de phénotype érythrocytaire Le$^{(a- b-)}$; ce n'est que dans les mois qui suivent la naissance que les antigènes Lewis apparaissent au niveau des hématies ; et, fait particulier, les nourrissons possédant les gènes Le et Se présentent un phénotype érythrocytaire inexistant chez l'adulte : Le$^{(a+ b+)}$.

Ces notions nous permettent de comprendre pourquoi les anticorps anti-Le^a ou anti-Le^b sont presque exclusivement rencontrés chez les adultes Le$^{(a- b-)}$. Ces anticorps du reste sont le plus souvent naturels et de type froid. Ils peuvent être, mais très rarement, immuns et de type chaud, et seraient capables de provoquer l'hémolyse in vitro.

Les anticorps naturels anti-Lewis sont fréquemment rencontrées : le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse, de 1966 à 1970, en a dépisté et identifié 119 parmi lesquels 92 anti-Le^a, 8 seulement anti-Le^b et 19 anti-Le^x. Ce dernier anticorps correspond en réalité à un anti-Le^a très puissant qui est capable d'agglutiner les hématies Le$^{(a- b+)}$ de sujets Le Se.

3) - Les auto-anticorps

Nous avons déjà vu que ces auto-anticorps se développaient chez des individus possédant l'antigène correspondant et qu'ils étaient actifs aussi bien sur les hématies du sujet lui-même que sur celles de tous les individus possédant le même antigène. Comme ils étaient actifs sur les globules rouges de tous les individus on disait autrefois qu'ils étaient doués de "pan-agglutinabilité". Cependant si on les met en présence de très nombreuses hématies, on constate qu'ils ne les agglutinent pas toutes : cette fréquence de réactions tient à la fréquence elle-même de l'antigène mais aussi au mélange des auto-anticorps.

Les auto-anticorps peuvent, dans certaines conditions, se fixer sur les globules rouges du sujet ; lorsque cette capacité de fixation est dépassée on les retrouve libres dans le sérum. Par suite leur recherche et leur identification nécessite deux sortes d'examens :

- Une recherche des anticorps sériques qui est très peu différente de celle des allo-anticorps ;

- Un examen des globules, soit par le test de Coombs direct en utilisant des sérums spécifiquement anti-γG, anti-γM ou anti-complément, qui permettront de déterminer la structure de l'auto-anticorps, soit par élution par la chaleur pour pouvoir préciser la spécificité de l'auto-anticorps.

Tous ces examens sont longs et difficiles et ne peuvent être effectués systématiquement comme c'était le cas pour les allo-anticorps ; leur réalisation sera cependant nécessaire :

- soit lorsqu'une difficulté de groupage surviendra : par une pan-agglutination par exemple ;

- soit lorsque les indications cliniques l'exigeront : l'association d'une anémie et d'un ictère d'allure hémolytique par exemple.

Comme nous l'avons vu pour les allo-anticorps, l'optimum thermique des auto-anticorps permet schématiquement d'opposer :

- Les auto-anticorps qui se fixent et réagissent à + 4° C : les auto-anticorps "froids" ;

- Les auto-anticorps qui se fixent et réagissent à + 37° C : ce sont les auto-anticorps "chauds".

Enfin, il conviendra de distinguer également des auto-anticorps qui sont capables de provoquer la lyse rapide intra-vasculaire des globules rouges : ce sont les auto-hémolysines.

- a) LES AUTO-ANTICORPS «FROIDS»

Ils sont très fréquemment mis en évidence au cours du groupage en particulier chez des sujets atteints d'affections virales. Pourtant ils entrainent rarement des accidents et cela pour deux raisons :

- Leur optimum thermique étant de + 4°C, ils ne sont pas actifs à température du corps humain ;

- Leur titre est généralement faible.

Cependant lorsque le titre augmente, l'amplitude thermique des auto-anticorps froids s'élargit, de telle sorte qu'ils pourront devenir actifs lors de circulation extra-corporelle avec hypothermie ou même chez le sujet présentant un simple refroidissement des extrémités, par exemple : maladie des agglutinines froides.

• Les auto-anticorps froids appartiennent à la classe des Immunoglobulines γM ; comme parfois elles fixent le complément on distingue des auto-anticorps γM et des auto-anticorps γM complément. ;

• Leur spécificité est presque toujours liée au système Ii (47) :

- Les auto-anticorps "froids" de spécificité anti-I agglutinent toutes les hématies I +, c'est à dire la quasi totalité des globules rouges de sujets adultes I + i-. Ils n'agglutinent pas les hématies des très rares sujets adultes I- i+, ni les hématies de nouveau-nés qui sont toujours I- i+, et qui permettent d'ailleurs leur identification ;

- Les auto-anticorps "froids" de spécificité anti-i sont exceptionnels puisque les sujets adultes portant l'antigène i sont très rares ; par contre les hétéro-anticorps anti-i sont très fréquemment retrouvés dans le sérum de sujets atteints de mononucléose infectieuse ou de lympho-réticulo-sarcome.

Ces deux types d'anticorps présentent une spécificité antigénique relativement simple par opposition aux auto-anticorps anti-AI, BI, HI ou anti-Ai, Bi, Hi, dont la spécificité est plus complexe et qui reconnaissent un déterminant antigénique résultant de l'association de l'antigène I ou i à l'un des antigènes du système A B O.

Ces derniers ne pourront être identifiés que grâce à des méthodes d'absorption et d'élution puis de mise en présence de différentes hématies (47).

On les rencontre chez des sujets porteurs d'hémopathies malignes.

Cette identification des auto-anticorps froids est longue et difficile ; de plus elle n'est pas toujours utile puisqu'ils ont généralement un titre faible et qu'ils sont sans conséquences cliniques. Ainsi de 1966 à 1970, le Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse a dépisté 2 239 auto-anticorps froids ; 245 seulement ont été identifiés et parmi ceux-ci, 215, soit 9, 6 % possédaient une spécificité anti-I et 30, soit 1, 3 % une spécificité i.

- b) LES AUTO-ANTICORPS «CHAUDS»

Ils sont beaucoup plus rares que les auto-anticorps froids, mais revêtent un intérêt pathologique beaucoup plus grand car leur optimum thermique se situe aux alentours de 37° C.

Ils appartiennent à la classe immunoglobulinique γG et peuvent être identifiés grâce au test de Coombs en utilisant un sérum antiglobuline spécifique anti γ G. Comme les auto-anticorps γM, les γG pourraient fixer le complément mais cela est plus contesté.

Leur spécificité est généralement dirigée contre des antigènes dépendants du système Rhésus (47). Suivant cette spécificité, on distingue deux sortes d'auto-anticorps chauds :

- ceux dont la spécificité est dirigée contre un antigène normal du système Rh : anti-e ou anti-c par exemple ;

- ceux dont la spécificité est dirigée contre les antigènes nl, qui est produit par le locus Ee, ou contre dl ou pdl, qui sont produits par les très rares chromosomes de sujets présentant une délétion totale ou partielle à ce niveau.

Ces diverses spécificités sont souvent associées, mais il est toujours possible de les séparer les unes des autres par absorptions sélectives. Il s'agit donc de mélanges d'anticorps de diverses spécificités et non d'anticorps de spécificités complexes comme c'était le cas pour les auto-anticorps anti- γM (47).

- c) LES AUTO-HÉMOLYSINES

On distingue les auto-hémolysines chaudes, les acido-hémolysines froides et les hémolysines biphasiques.

- Les premières accompagnent parfois les auto-anticorps chauds ;

- Les secondes se rencontrent chez certains sujets ayant des taux élevés d'agglutinines froides ;

- Quant aux troisièmes, elles se présentent isolément chez de très rares sujets, chez qui elles déterminent des accidents hémolytiques très particuliers et qu'il faut bien connaître.

En effet, ces auto-hémolysines sont "biphasiques" :

- elles se fixent sur les hématies à + 4° C ;

- elles fixent ensuite le complément à 37° C, entraînant la lyse des hématies responsables de la crise hémolytique et de l'hémoglobinurie qui la suit.

Ces auto-hémolysines biphasiques ou hémolysines de DONATH-LANDSTEINER, ont une spécificité anti-Tj^a et sont identiques aux allo-anticorps anti-Tj^a que nous avons vus précédemment. Elles peuvent être responsables d'hémolyse intra-vasculaire brutale.

De telles hémolysines sont exceptionnelles ; le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse en a seulement dépisté 3, dont celle de l'observation n° 3.

Ainsi, comme nous venons de le voir tout au long de l'étude de ces données immunologiques, les anticorps irréguliers sont très variés, mais aussi relativement très fréquents.

En effet, le Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse, de 1966 à 1970, a dépisté 4 034 anticorps irréguliers, allo- ou auto-, sur 170 469 groupages de receveurs effectués, soit 2, 36 %. Parmi ces anticorps irréguliers 1 795 soit 1, 05 % étaient des allo-anticorps ; 1 684 soit 93, 8 % furent identifiés, les 111 restants ne purent l'être faute de sérum du malade en quantité suffisante. Les autres, soit 2 239 soit encore 1, 31 % étaient des auto-anticorps ; 245 seulement soit 10, 9 % furent identifiés.

Le tableau VII rend compte de la spécificité de ces divers anticorps irréguliers.

2° - LA FRÉQUENCE DES ACCIDENTS PAR ANTICORPS IRRÉGULIERS

Nous avons vu au cours de ce bref rappel immunologique que les anticorps irréguliers étaient très variés quant à leur spécificité antigénique.

Nous avons dit que les anticorps anti-Rh, et plus parcitulièrement anti-D, étaient de loin les plus fréquents ; ce sont eux également qui ont les plus grandes conséquences transfusionnelles ce qui explique le dépistage particulièrement soigneux dont ils sont l'objet.

Aussi les accidents transfusionnels liés à la présence d'un anticorps irrégulier sont-ils peu fréquents. Pour BAKER et Col. (9), il se produirait une réaction transfusionnelle pour 187 receveurs soit 0, 53 % ou plus exactement une réaction pour 512 flacons de sang transfusés, soit 0, 09 %.

En effet, le Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse a effectué de 1966 à 1970, 136 contrôles de groupage motivés par un choc transfusionnel ; dans 9 cas, soit 6, 6 %, 1 ou plusieurs anticorps

ANTICORPS IRRÉGULIERS DÉPISTÉS AU CENTRE DE TRANSFUSION DE TOULOUSE
AU COURS DU GROUPAGE DES RECEVEURS

	Années / Spécificités	1966	1967	1968	1969	1970	Totaux
Nombre de groupages		23 839	31 468	34 006	37 735	43 421	170 469
ALLO-ANTICORPS CHAUDS	anti-D	87	89	51	46	46	319
	anti-CD	22	21	10	12	5	70
	anti-DE			3	4		7
	anti-CDE					1	1
	anti-E	16	6	9	18	10	59
	anti-c	4	4	5	1	2	16
	anti-e					2	2
	anti-c E					3	3
	anti Kell	4		3	5	4	16
	anti-Jk^a	1		2	1		4
	anti-Fy^a			1			1
ALLO-ANTICORPS FROIDS	anti A_1	39	46	45	44	68	242
	anti-H	65	100	122	112	124	523
	anti-P	65	60	56	47	58	286
	anti-M	2	1	6	2	5	16
	anti Le^a	17	22	16	17	20	92
	anti-Le^b	3	1	1	3		8
	anti-Le^x	10	1	1	5	2	19
Allo-anticorps non identifiés		18	26	16	32	19	111
AUTO-ANTICORPS	anti-I	31	37	55	37	55	215
	anti-i	3	9	3	3	12	30
	Poly-spécifiques	228	243	341	411	771	1994
	TOTAUX	615	666	746	800	1205	4034
	Fréquences en %	2, 58	2, 11	2, 19	2, 39	2, 77	2, 36

Nous avons volontairement exclu de ce tableau les auto-anticorps chauds dont la recherche et l'identification furent toujours motivées par données cliniques.

TABLEAU VII

ont été trouvés comme étant à l'origine du choc ; dans 16 cas, soit 11, 7 % un ou plusieurs anticorps irréguliers anti-érythrocytaires se trouvaient associés à des anticorps anti-leucocytaires.

Si ces accidents dus à un anticorps irrégulier sont rares, ils peuvent cependant se produire. Envisageons maintenant quelles sont les circonstances qui permettent leur survenue.

3° - CIRCONSTANCES DE SURVENUE

Nous avons déjà vu que la recherche des anticorps irréguliers, aussi bien dans le sang du donneur que dans celui du receveur était systématique pour les Centres de Transfusion. Par conséquent, pour qu'un anticorps irrégulier passe inaperçu, il faut une série d'erreurs techniques qui rend cette éventualité peu probable. Par suite la seule possibilité pour qu'un tel anticorps ne soit pas dépisté, est que la recherche ne soit pas effectuée. En pratique cela ne se voit guère que dans 2 éventualités :

- Le laboratoire qui a effectué le groupage du receveur n'effectue pas de recherche systématique des anticorps irréguliers ;

- Le receveur ne possédait pas encore le ou les anticorps irréguliers lorsqu'on effectua son groupage sanguin.

Ce dernier cas est le plus fréquent ; lorsqu'un individu entre en milieu hospitalier, son groupage sanguin est effectué ; parfois il est transfusé. Si au cours d'un autre séjour en milieu spécialisé de nouvelles transfusions sont nécessaires, le groupe sanguin étant connu, le groupage ne sera pas refait. Si le sujet a été immunisé par les premières transfusions de sang, un accident transfusionnel peut alors survenir.

Il en est de même pour les femmes dont le groupage sanguin est obligatoire lors de la première grossesse. Si une multipare est transfusée sans contrôle préalable, un accident par anticorps irrégulier est possible.

Par conséquent, la recherche des anticorps irréguliers (ou R. A. I.) lorsque le groupage sanguin du receveur n'est pas récent ou lorsqu'il a déjà été transfusé dans les jours précédents est une nécessité absolue comme nous le verrons par ailleurs.

Lorsqu'une telle recherche n'est pas effectuée, des accidents hémolytiques peuvent survenir ; nous envisagerons maintenant l'aspect clinique qu'ils peuvent revêtir ; mais auparavant nous rapportons dans le Tableau VIII la spécificité des anticorps retrouvés par le Centre Régional de Transfusion Sanguine dans les 25 cas de réactions transfusionnelles où un anticorps irrégulier au moins était présent (qu'il soit ou non responsable du choc), de 1966 à 1970.

NOMBRE DE CAS	SPÉCIFICITÉS DES ANTICORPS IRRÉGULIERS RETROUVÉS DANS LE SÉRUM DU RECEVEUR
2	- anti D
2	- anti c
5	- anti E
3	- anti K
1	- anti E + anti K + anti Kp^a
1	- anti E + anti Jk^a
1	- anti c + anti E + anti Fy^a
1	- anti c + anti E + anticorps non identifié
1	- anti C + anti K + anti Kp^a
7	- auto anticorps froids
1	- auto anticorps anti γG

TABLEAU VIII

4° - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Nous avons vu au chapitre I que les accidents hémolytiques par incompatibilité ABO étaient relativement monomorphes et que le tableau clinique observé revêtait le plus souvent une allure dramatique. Au contraire, les accidents hémolytiques liés à la présence d'un anticorps irrégulier sont beaucoup plus polymorphes. Dans la majorité des cas la symptomatologie clinique est plus modérée : peu de signes fonctionnels vont attirer l'attention du transfuseur et c'est quelques heures plus tard que la survenue d'un ictère avec persistance de l'anémie ou même d'une oligurie vont faire soupçonner une incompatibilité transfusionnelle. Dans d'autres cas en l'absence de toute symptomatologie, le transfuseur sera amené à demander une enquête sérologique pour trouver la cause d'une anémie rebelle aux transfusions. D'autres fois encore c'est un choc hémolytique précoce avec hémolyse intra-vasculaire (7) identique à celui observé lors de transfusions incompatibles dans le système de groupes ABO qui déclenche l'enquête sérologique. Dans ce cas l'anticorps irrégulier entraîne une hémolyse intra-vasculaire brutale et massive, des hématies transfusées, la symptomatologie et la pathogénie sont identiques à celles des accidents par incompatibilité de groupes ABO, et nous n'y reviendrons pas ; seul le laboratoire peut faire la différence (7, 45, 56, 58, 81).

Mais, le plus souvent, les réactions du receveur sont très modérées, peu de signes fonctionnels : pas de douleurs lombaires, quelques réactions cutanées, une sensation de malaise généralisé indéfinissable que le sujet n'éprouve pas le besoin de signaler ; la tension baisse légèrement, le pouls s'accélère modéremment. En l'absence d'une surveillance très étroite, tous ces petits signes passeront inaperçus.

Dans les heures qui suivent, une petite oligurie peut être constatée. Le lendemain, la survenue d'un ictère incitera le transfuseur à pratiquer des examens complémentaires : c'est un ictère de type hémolytique avec bilirubine indirecte élevée traduisant la lyse des globules rouges dans les organes du système réticulo-endothélial, en particulier dans le foie et dans la rate. L'urée sanguine est sensiblement augmentée, la numération sanguine est stable prouvant la destruction des globules rouges injectés.

En l'absence de nouvelles transfusions incompatibles, l'évolution se fait favorablement vers la guérison.

Enfin, bien souvent, aucun symptôme ne vient éveiller l'attention du transfuseur : aucun signe fonctionnel, pas de signe clinique. C'est seulement quelques jours plus tard que le transfuseur effectuant une numération globulaire et un hématocrite de contrôle constate l'inefficacité des transfusions effectuées. Dès lors il est capital de savoir reconnaître la présence d'un anticorps irrégulier pour éviter de poursuivre les transfusions avec un sang incompatible.

Cependant, du point de vue pathogénique, est-il possible de comprendre des différences cliniques aussi manifestes ?

5° - LA PATHOGÉNIE

En dehors de la persistance de l'anémie, l'ictère est le signe clinique le plus constant qui soit rencontré au cours des accidents hémolytiques liés à la présence d'un anticorps irrégulier. Nous avons vu que cet ictère était dû à l'hémolyse intra-tissulaire des globules rouges sensibilisés par les anticorps anti-érytrocytaires. Cette destruction globulaire s'effectue à l'intérieur des organes du système réticulo-histiocytaire et plus particulièrement du foie et de la rate comme le montre la séquestration hépato-splénique observée au cours des expériences isotopiques réalisées par CUTBUSH et MOLLISON (27). Ces auteurs ont montré que les différences entre séquestration hépatique et splénique étaient essentiellement quantitatives : lorsque les hématies sont faiblement altérées, elles sont éliminées par la rate, alors que le foie n'arrête que celles qui sont nettement modifiées.

Les globules rouges revêtus in vivo d'anticorps forment de très petits agglutinats qui sont arrêtés puis hémolysés au niveau des capillaires spléniques (77).

- a) DÉGRADATION DE L'HÉMOGLOBINE

L'hémoglobine est dégradée en bilirubine libre (ou indirecte) qui sera elle-même transformée en bilirubine conjuguée (ou directe) selon un processus enzymatique. C'est sous cette forme qu'elle pourra être éliminée (77).

Schématiquement, on peut considérer que l'hémoglobine libérée par l'hémolyse est catabolisée en quatre étapes aboutissant successivement à la formation de : (77)

- Choléglobine ou pseudo-hémoglobine ou verdo-hémoglobine. Ce sont des pigments verts à cycle tétrapyrrolique ouvert, encore unis à la globine et contenant du fer ;

- Biliverdine, après la perte du fer et de la protéine du pigment précédent ;

- Bilirubine libre ou indirecte, par réduction de la biliverdine ;

- Bilirubine conjuguée ou directe, par union de la bilirubine libre avec deux molécules d'acide glycuronique.

Cette conjugaison de la bilirubine est essentiellement une glycuro-conjugaison (dans une proportion de 90 %) et accessoirement une sulfo-conjugaison (moins de 10 %) ; elle se fait au niveau du foie selon un processus enzymatique.

La glycuro-conjugaison se fait en deux étapes (77) :

- Un stade de conjugaison partielle au cours duquel la bilirubine libre s'unit à une molécule d'acide glycuronique pour former la bilirubine monoglycuronique ;

- Un stade de conjugaison complète : la bilirubine monoglycuronique est transformée en diglycuronique dans le foie, puis en stercobilinogène et urobilinogène dans l'intestin ; une partie est catabolisée en stercobiline et en urobiline et éliminée par les selles ; l'autre partie est réabsorbée pour être éliminée par le rein sous forme de stercobiline et d'urobiline.

- b) PRODUCTION DE L'ICTERE

Lorsque l'hémolyse est intense, les possibilités de conjugaison hépatique de la bilirubine sont largement dépassées ; l'équilibre entre la formation et l'élimination de la bilirubine est rompu : la bilirubine libre augmente dans le sang circulant provoquant un ictère.

Il est à noter que la pathogénie de l'ictère qui suit les accidents hémolytiques par incompatibilité de groupes ABO, est probablement la même que celle que nous venons d'étudier : les globules rouges incompatibles, sensibilisés puis agglutinés par les anticorps anti-A et /ou anti-B, sont captés par les organes réticulo-histiocytaires où ils sont hémolysés.

Nous avons envisagé, au cours de ce qui précède, les accidents hémolytiques "directs" de la transfusion : les globules rouges incompatibles sont détruits par les anticorps du receveur. Dans une troisième partie, nous verrons les accidents hémolytiques "indirects" où les globules rouges du receveur sont détruits par les anticorps immuns du donneur.

II - LES ACCIDENTS HÉMOLYTIQUES LIÉS A L'INJECTION DE SANG D'UN DONNEUR «DANGEREUX»

On désigne par le terme de donneur "dangereux" un sujet de groupe A, B ou O présentant dans son sérum, en plus des anticorps naturels anti-B, anti-A ou anti-A+B, des anticorps immuns de même spécificité. Ces anticorps immuns pourront être actifs sur les hématies du receveur lorsqu'une transfusion non isogroupe, bien que compatible dans le système ABO, sera effectuée.

Nous avons déjà vu les propriétés générales de ces immuns-anticorps, nous les rappellerons brièvement.

1° - DONNÉES IMMUNOLOGIQUES

1) - Les anticorps immuns

- Ils sont non agglutinants ;
- Ils sont thermostables à 70° C pendant 20 minutes ;
- Leur optimum thermique est situé à + 37° C ;
- Ce sont des immunoglobulines γG de faible poids moléculaire ;

- Leur titre est toujours supérieur à 200, il sera déterminé, comme l'ont montré DUCOS, MARTY et OHAYON (38) : à partir du sérum du malade chauffé à 70° C (après dilution au demi ou au tiers en sérum salé isotonique pour éviter la gélification) et en utilisant des hématies d'adulte et de nouveau-né traitées par la papaïne ;

- Ils ne sont pas facilement saturés par les substances groupales solubles d'origine humaine ;

- Une hémolysine accompagne souvent l'agglutinine de même spécificité. Elle est très facilement mise en évidence par les techniques usuelles. De plus, elle est généralement très puissante et d'une manière générale, lorsque le titre de l'agglutinine est élevé, celui de l'hémolysine l'est également mais à un degré moindre. Comme l'anticorps agglutinant, l'hémolysine a un optimum thermique à 37° C (type "chaud").

2) - Les antigènes tissulaires et plasmatiques

Nous avons vu au chapitre I que les globules rouges n'étaient pas les seules cellules de l'organisme à posséder des antigènes A B H ; les tissus de l'organisme en portent également et sont donc susceptibles de fixer, de neutraliser les anticorps de même spécificité antigénique. D'après MOUREAU et RUFFIE (74) les viscères auraient une force absorbante 80 fois supérieure à celle des muscles et 10 fois plus grande que celle des hématies.

Enfin, les sujets dits "sécréteurs" possèdent dans les liquides de sécrétions mais aussi dans le sérum des substances de groupes A B H susceptibles de saturer les anticorps correspondants.

Ainsi, en général, les anticorps réguliers du sang du donneur sont "dilués" dans le sérum du receveur et absorbés par les antigènes érythrocytaires, tissulaires et plasmatiques du receveur. Par contre lorsque les anticorps du donneur sont des anticorps immuns, leur saturation par les substances groupales est beaucoup plus difficile et un accident hémolytique peut survenir.

2° - FRÉQUENCE DES ACCIDENTS

La fréquence des accidents dus à la transfusion du sang d'un donneur "dangereux" est très difficile à apprécier. La raison principale en est que les transfusions compatibles non isogroupes, sont très rares et que lorsqu'elles sont pratiquées elles sont presque toujours de petites quantités. En effet, de nos jours, il est à peu près toujours possible de se procurer du sang isogroupe en quantité suffisante. Par suite l'utilisation d'un sang non isogroupe sera généralement réduite à l'urgence, ce qui est particulièrement vrai pour l'utilisation du groupe dit "donneur universel", c'est à dire le groupe O Rh négatif.

3° - CIRCONSTANCES DE SURVENUE

Par conséquent les circonstances de survenue d'accidents liés à un "donneur dangereux" seront les suivantes :

- En urgence : la transfusion d'un malade non groupé présentant une hémorragie aiguë, avec du sang d'un donneur O Rh négatif ;

- En dehors de l'urgence : la transfusion d'un individu possédant un groupe assez rare A B Rh négatif par exemple ; lorsque une telle transfusion doit être abondante, il n'est pas toujours possible d'obtenir le sang désiré en quantité suffisante ; un sang de groupe A Rh négatif doit alors être utilisé.

Dans les deux cas, si le donneur possède un anticorps immun il pourra se produire un accident hémolytique.

4° - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les accidents hémolytiques dus aux anticorps anti-A ou anti-B immuns peuvent être graves ; ces anticorps entraînent parfois une hémolyse intra-vasculaire rapide et intense des hématies du receveur et provoquent un choc transfusionnel suivi d'anurie comme nous l'avons vu pour les transfusions incompatibles dans le système ABO. Cependant cette éventualité est très rare. Le plus souvent la transfusion se déroule sans manifestation d'aucune sorte si ce n'est la persistance de l'anémie ou du choc, ou même et surtout l'aggravation d'une anémie préexistante.

Cette destruction des hématies du receveur par les anticorps immuns du donneur est constante et provoque le plus souvent la survenue d'un ictère ; il est très modéré et passager si la transfusion a été de petite importance. Cette hémolyse doit toujours être recherchée dans les jours qui suivent. En effet, généralement la numération globulaire a baissé et si l'on pratique un test de Coombs direct, il est positif traduisant le revêtement des hématies.

5° - LA PATHOGÉNIE

Les agglutinines immunes ayant généralement un titre élevé et s'accompagnant le plus souvent d'hémolysine de même spécificité sont très difficilement neutralisées par les substances groupales solubles et les antigènes cellulaires et tissulaires. Par suite ils vont sensibiliser les hématies ; celles-ci seront alors détruites au niveau des organes du système réticulo-histiocytaire : c'est l'hémolyse intra-tissulaire.

Cette séquestration hépato-splénique (avec prédominance hépatique) a été mise en évidence par les expériences de CUTBUSH et MOLLISON (27), en utilisant des hématies marquées au ^{51}Cr ou au ^{32}P.

Les stimulations antigéniques à l'origine de cette immunisation anti-A et/ou anti-B sont très nombreuses et d'inégale importance. On peut distinguer deux origines : l'immunisation est le plus souvent due à un antigène hétérologue mais parfois il peut s'agir d'une allo-immunisation.

1) - L'hétéro-immunisation

Elle se fait par contact de l'organisme humain avec certaines substances antigéniques très largement répandues dans la nature et de spécificité voisines de l'antigène humain A ou B (77) :

- Les parasites : Ascaris, Taenia, par exemple ;
- Les bactéries : Escherichia coli, Salmonella, Proteus, Rickettsis, etc... .

De même l'antigène de FORSSMAN est en relation très étroite avec l'antigène A ; il est retrouvé chez de nombreuses bactéries et en particulier chez le bacille parathyphique.

Cependant, l'immunisation anti-A ou anti-B est le plus souvent rattachée à la pratique de séro-vaccinations et à l'injection de préparations opothérapiques (77) :

- Les vaccinations, anti-diphtérique et anti-tétanique, introduisent dans l'organisme des substances riches en antigène A ; aussi des précautions particulières sont prises pour éliminer ce facteur des vaccins ;

- Les sérums anti-tétanique et anti-diphtérique, même purifiés, apportent des impuretées et en particulier la pepsine de la panse de porc qui sert à les purifier et qui est très riche en substance A ;

- Les substances opothérapiques préparées à partir de foie ou d'autres organes de divers animaux contiennent des grandes quantités d'antigène A et parfois d'antigène B (77).

2) - L'allo-immunisation

Actuellement cette éventualité est rare. Son origine peut-être double : hémothérapique et obstétricale.

- a) ALLO-IMMUNISATION PAR HÉMOTHÉRAPIE

L'immunisation par injection de sang incompatible est rarement en cause car, d'une part la transfusion de sang incompatible dans le système A B O est, nous l'avons vu, exceptionnelle, et d'autre part l'hémothérapie intra-musculaire n'est plus pratiquée.

L'immunisation par les substances groupales solubles du plasma lors de thérapeutique par du sérum de convalescents est évitée par les Centres de Transfusion, en préparant les produits à partir du sang d'individus de même groupe A B O.

- b) ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE

La réalité d'une telle immunisation n'est pas admise par tous, et son mécanisme est controversé. Pour certains auteurs, l'immunisation serait due au passage transplacentaire d'HEMATIES FOETALES dans la circulation maternelle, au moment de l'accouchement, mais aussi au cours des derniers mois de la grossesse (in 77).

Pour d'autres auteurs, elle serait due au passage de fragments du SYNCITIUM-PLACENTAIRE dans la circulation maternelle durant la grossesse ou au cours du travail.

L'importance relative de ces diverses causes d'immunisation est difficile à apprécier. Cependant, la fréquence des immunisations chez des hommes n'ayant jamais reçu de produits sanguins et chez des femmes n'ayant jamais eu ni grossesse ni hémothérapie, laisse à penser que l'hétéro-immunisation est la principale cause de l'immunisation anti-A ou anti-B.

En pratique, ne pourra donc être utilisé pour des transfusions non isogroupes, que du sang de sujets A, B ou O non immunisés contre les antigènes A et B. Ainsi le vrai "donneur universel" sera le sang d'un donneur de groupe O Rh négatif, Kell négatif, ne possédant pas d'anticorps immuns. Les autres sangs de groupe O Rh négatif seront des "donneurs universels dangereux" et ne devront être transfusés qu'à des sujets de même groupe sanguin.

Au cours des deux premiers chapitres, nous avons envisagés les accidents hémolytiques de la transfusion, qu'ils soient directs ou indirects ; mais ces accidents ne sont pas les seuls qui puissent survenir au cours ou à la suite d'une transfusion de sang. D'autres réactions peuvent survenir, ce sont elles que nous allons étudier dans un troisième chapitre.

CHAPITRE III

LES ACCIDENTS NON HÉMOLYTIQUES

Nous venons d'étudier les accidents de la transfusion provoquant une destruction des globules rouges. Nous avons vu qu'ils étaient, somme toute, assez rares et qu'ils pouvaient dans l'immense majorité des cas être évités.

A l'inverse de ces accidents, les réactions transfusionnelles n'entraînant pas d'hémolyse, sont extrêmement fréquentes et sont rarement prévisibles lors de la première transfusion. Elles sont également dues à un conflit immunologique, mais les antigènes sont portés par les leucocytes, les plaquettes ou les immunoglobulines du plasma. Aussi avant d'étudier les accidents proprement dits, envisagerons-nous succintement l'étude des anticorps dirigés contre les antigènes leucocytaires, plaquettaires et plasmatiques.

1° - DONNÉES IMMUNOLOGIQUES

Les antigènes leucocytaires et plaquettaires sont très nombreux et très variés, cependant on peut schématiquement distinguer :

- LES ANTIGENES DE GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES, présents aussi au niveau des leucocytes et des plaquettes ;

- LES ANTIGENES PROPRES A CHAQUE LIGNEE CELLULAIRE ;

- LES ANTIGENES COMMUNS AUX LEUCOCYTES, AUX PLAQUETTES ET AUX TISSUS.

- a) LES ANTIGENES DE GROUPES SANGUINS ÉRYTHROCYTAIRES PRÉSENTS AU NIVEAU DES LEUCOCYTES ET DES PLAQUETTES

• Les antigènes du système ABO sont sûrement présents au niveau des leucocytes et des plaquettes (DAUSSET, DUCOS, MOULINIER, in 32) ;

• L'antigène D (Rh_o) y serait également présent, de même que les autres antigènes du système Rh, selon certains auteurs (32). Mais leur présence est contestée par d'autres ;

• La présence des antigènes des autres systèmes de groupes érythrocytaires est encore plus discutée.

Dès lors, l'on conçoit que la transfusion d'un sang incompatible atteigne aussi les leucocytes et les plaquettes. Mais le tableau est dominé par l'hémolyse.

- b) LES ANTIGENES DE LIGNÉE (OU D'ORGANE)

On distingue : les antigènes strictement plaquettaires, les antigènes proprement lymphocytaires, les antigènes purement granulocytaires.

- LES ANTIGENES DE LIGNEE PLAQUETTAIRES

On décrit 3 couples d'antigènes diallélíques et 1 antigène isolé :

- L'antigène DUZO
- Le système Pl^{A1}/Pl^{A2} (ou Zw^a/Zw^b)
- Le système Pl^{E1}/Pl^{E2}
- Le système Ko^a/Ko^b ;

- LES ANTIGENES DE LIGNEE LYMPHOCYTAIRES

Un seul antigène est connu : l'antigène Ly^{D1} ;

- LES ANTIGENES DE LIGNEE GRANULOCYTAIRES

Deux antigènes sont connus : NA^1 et NB^1. Ils sont présents sur les granulocytes neutrophiles uniquement.

- c) LES ANTIGENES LEUCO-PLAQUETTAIRES ET TISSULAIRES

Ce sont les antigènes d'histo-compatibilité. Actuellement, deux systèmes sont connus :

• LE SYSTEME HL-A

Il est complexe et comprend un grand nombre d'antigènes qui ne sont pas tous connus. Ces antigènes, dont 30 sont actuellement reconnus, présentent entre eux des associations positives (c'est-à-dire qu'ils sont fréquemment retrouvés ensemble) ou bien des associations négatives (c'est-à-dire qu'ils sont rarement trouvés ensemble).

• LE SYSTEME S^a/S^b

Ce deuxième système d'antigènes leuco-plaquettaires est moins bien connu que le précédent. Il comporterait seulement deux antigènes allèles et ne paraît pas intervenir dans l'histocompatibilité.

Les anticorps spécifiques dirigés contre ces différents antigènes sont également mal connus. Ils sont retrouvés le plus souvent sous forme de mélanges de plusieurs spécificités dans un même sérum. Les sérums monospécifiques sont très rares, ils se

voient en début d'immunisation et sont généralement à des taux faibles, de sorte qu'ils passent très souvent inaperçus.

Il existe plusieurs types d'anticorps, certains sont agglutinants, d'autres fixent le complément, d'autres enfin sont cytotoxiques. De même, certains sont des γ M d'autres des γG.

La détermination des antigènes et des anticorps se fait par de nombreuses techniques qui sont de réalisation pratique délicate : citons, parmi les plus utilisées, les réactions de leuco-agglutination, de thrombo-agglutination, de lympho-cyto-toxicité, de fixation du complément sur antigène plaquettaire.

Ainsi, on dispose habituellement de quatre techniques permettant de révéler les anticorps du système HL-A et l'on peut se demander s'il est nécessaire de les appliquer toutes les quatre simultanément, ou bien si dans la pratique quotidienne l'on peut se contenter d'une ou de quelques unes d'entre elles. Il est bien connu que les réactions de leuco-agglutination fournissent le plus grand nombre de résultats positifs : ainsi, certains sérums réagissent bien en leuco-agglutination et sont inactifs en réaction de fixation du complément et en lympho-cyto-toxicité. Il paraît donc important, sinon indispensable, d'utiliser une réaction de leuco-agglutination dans la recherche de tels anticorps chez les polytransfusés et les femmes enceintes, d'autant que les leuco-agglutinatinines sont responsables des réactions transfusionnelles.

A côté de ces antigènes portés par les cellules et les tissus, le sang est susceptible d'apporter d'autres antigènes par l'intermédiaire du plasma. En effet, les protéines sériques qu'il contient peuvent se comporter chez certains individus comme des antigènes et entraîner la formation d'anticorps spécifiques de classes, essentiellement anti-γA, ou de groupes, anticorps anti-Am surtout : cet antigène étant situé sur les chaînes lourdes des γA2.

Les manifestations cliniques provoquées par l'injection de ces anticorps à un receveur sont très variables et de gravité différente.

2° - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET LEUR PATHOGÉNIE

A part les très rares cas de Purpura aigu post-transfusionnel qui ont un aspect clinique très particulier, les autres accidents sont très semblables : ils associent le plus souvent des frissons à une poussée de température ou des papules urticariennes à un érythème diffus. Généralement ils sont sans lendemain mais parfois ils peuvent être très graves et mettre la vie du patient en danger. Cependant malgré cet aspect univoque il est classique d'opposer le syndrome frisson hyperthermie qui est du le plus souvent à

la présence d'anticorps anti-leucocytaires aux réactions de type anaphylactique dont l'étiologie relève le plus souvent d'allergènes ou de la présence d'anticorps anti-γA.

Bien que cette distinction soit à notre avis tout à fait illusoire, nous la respecterons.

1) - Le syndrome frisson-hyperthermie

La présence d'anticorps anti-leuco-plaquettaires chez un sujet recevant les antigènes spécifiques se manifeste par un choc fébrile et des frissons. Les frissons peuvent être intenses, la température durer plusieurs heures, mais, fait capital la tension ne chute pas et le pouls n'est pas accéléré. Ces manifestations surviennent généralement vers la fin de la transfusion, alors qu'une grande partie du flacon transfusé est déjà passé.

En effet, ces réactions sont dues à la destruction des leucocytes ou des plaquettes, qui libèrent ainsi les substances pyrogènes qu'ils contiennent. Il faut donc qu'une grande quantité de cellules transfusées soit détruites (1 à 4 milliards, c'est à dire le nombre de leucocytes contenus dans un flacon de sang frais) (28). Pour cela il est indispensable que le titre de l'anticorps responsable soit élevé. Or, si les transfusions sont très souvent incompatibles du point de vue leuco-plaquettaire (étant donné le grand nombre d'antigènes), et si, comme nous l'avons vu, les anticorps sont généralement plurispécifiques, le titre de ces anticorps est habituellement faible. De plus il est à noter que la responsabilité des plaquettes dans la génèse de ces réactions de type frisson-hyperthermie n'est pas démontrée.

La fréquence de telles réactions est très difficile à chiffrer car le plus souvent elles sont sans gravité et ne sont donc pas signalées ; elle serait de l'ordre de 1 % (5).

Par contre, la fréquence de l'immunisation anti-leucocytaire est bien supérieure puisque 8 % des femmes possèdent des anticorps après la première grossesse et 16 % des femmes ayant eu un ou plusieurs enfants sont immunisées contre les leucocytes (98). Pour COLOMBANI et coll.(25) la fréquence de l'allo-immunisation anti-plaquettaire ou anti-leuco-plaquettaire ne serait que de 0, 54 %, alors que pour KLEMPERER et coll. (65), elle atteindrait 1, 65 %.

L'apparition de leuco-agglutinines chez les polytransfusés est d'autant plus fréquente que le nombre de transfusions augmente. Ainsi après 25 transfusions, environ 50 % des malades possèdent des leuco-agglutinines.

En pratique, trois remarques sont à faire :

- L'immunisation contre les antigènes des leucocytes et des plaquettes, et en particulier contre les antigènes du système HL-A, est plus fréquente et plus précoce que l'immunisation anti-érythrocytaire chez les transfusés et les multipares. Ainsi, l'apparition de l'immunisation anti-HL-A pourrait-elle être considérée comme un signe d'alarme, annonçant l'immunisation anti-érythrocytaire (94) ; et ne fût-ce qu'à ce titre sa recherche doit être pratiquée chez les polytransfusés.

- En raison de l'extrême polymorphisme des phénotypes HL-A, il n'est pas possible, même chez les polytransfusés, de transfuser du sang compatible HL-A. Cependant, lorsque l'on doit éviter une telle immunisation, comme par exemple chez un candidat à une greffe rénale, on préfère recourir à l'utilisation de culots globulaires dépourvus de plaquettes et fortement appauvris en leucocytes.

- La survie de leucocytes ou de plaquettes incompatibles chez un receveur possédant des anticorps dirigés contre leurs antigènes est très raccourcie. Dans ce cas, une transfusion de concentrés leucocytaires et surtout plaquettaires doit être précédée d'une épreuve de compatibilité directe mettant en présence le sérum du receveur et les leucocytes ou les plaquettes des donneurs éventuels.

2) - Les réactions de type anaphylactique

Deux étiologies essentielles sont à retenir dans la survenue de tels accidents qui cliniquement sont identiques.

- a) LES ALLERGENES

Les accidents allergiques de la transfusion seraient assez fréquents : 0, 3 % pour STRUMIA et Coll. (in 28), 1 % pour SAINT-PAUL et CHASSAIGNE (91), 2, 2 % pour BROWN et MOLLISON (in 28).

Selon que le receveur est sensibilisé contre les allergènes apportés par le donneur ou qu'il reçoit l'hypersensibilité avec le sang transfusé, on distingue l'allergie active de l'allergie passive.

• ALLERGIE ACTIVE

Le plus souvent, elle se manifeste par des réactions bénignes sous forme de crises d'urticaire précoces survenant de 15 à 30 minutes (91) après le début de la transfusion. Cette urticaire se limite souvent à quelques papules disparaissant rapidement . Parfois cette urticaire se généralise (54). D'autres fois encore, bien

que rarement, l'accident allergique peut se manifester par un oedème important du tissu cutané, donnant une impression de tension intense ; parfois c'est un oedème de Quincke ou un oedème du larynx qui menacent la vie du malade (5). Exceptionnellement, un choc anaphylactique peut entraîner la mort dans les minutes qui suivent (91).

• ALLERGIE PASSIVE

Lorsque les anticorps allergiques du donneur sont transmis passivement au receveur, celui-ci est susceptible de faire des réactions d'hypersensibilité spécifique aux mêmes antigènes que le donneur.

C'est le cas bien classique du malade de RAMIREZ (83) : un malade récemment transfusé se promenait en voiture hippomobile lorsqu'il présente une violente crise d'asthme ; les tests allergologiques pratiqués montrent une allergie au crin de cheval ; or il a pu être établi que le donneur lui-même présentait une hypersensibilité au crin de cheval. D'autres transmissions de même type ont été décrites par différents auteurs : intolérance aux fraises par TEDSTROM (in 28), rhume des foins par LOVELESS (in 28).

Enfin, MOHR et Coll. (72), ont montré qu'il était possible de transmettre passivement par transfusion une allergie à médiation cellulaire. Ainsi des receveurs réagissant négativement à la tuberculine peuvent présenter des tests cutanés tuberculiniques positifs après transfusions.

Autrefois, les allergènes semblaient les seuls responsables de ces "intolérances au plasma". Mais la découverte des anticorps anti- γA a redonné de l'importance aux anticorps anti-protéines sériques et montré leur rôle dans les chocs transfusionnels.

- b) LES ANTICORPS ANTI-PROTÉINES SÉRIQUES

En 1967, MOLLISON avait décrit un cas d'allo-immunisation dû à un anticorps anti-Ag ; mais dans sa revue générale, en 1968, sur les antiglobulines humaines GRUBB (55) estime que leur importance clinique en transfusion est légère à l'exception des anticorps anti- γA.

L'étude princeps faite par FUDENBERG et Coll. (44) a amené les immunologistes à rechercher les anticorps anti-γA dans les chocs transfusionnels non expliqués.

Etudiant, avec dix sensibilisations différentes :

- Les sérums de sujets normaux ;

- Les sérums de malades de trois catégories : γA nulles, γ A abaissées sans signes cliniques, disglobulinémie de type I et II ;

ils concluent que :

- 2 % des sujets normaux avaient un anticorps faible dirigé contre l'une ou l'autre des sous-classes γ A ;

- 50 % environ (14 sur 33) des sujets malades avaient un anticorps de titre plus élevé spécifique de la classe γ A.

Poursuivant leurs recherches et leurs études au cours de chocs transfusionnels ou de réactions anaphylactiques, après injection de γ globulines thérapeutiques (108, 109, 110), ils décrivirent la nature des γA et de leurs anticorps (111), mais aussi leur action chez les sujets polytransfusés à l'aide de préparations thérapeutiques de γ globulines et chez les hémophiles ayant reçu des concentrés de cryoprécipitines.

L'absence d'identité des résultats d'inhibition vis à vis d'un "panel" de sérums d'individus normaux, leur permet d'identifier deux allotypes qui sont présents sur les γA_2 et peuvent déclencher une immunisation responsable des chocs observés dans les cas d'injections de γ A non compatibles mais aussi certaines immunisations foeto-maternelles.

86 % des sujets ayant présenté des prurits ou des urticaires après des transfusions avaient un anticorps anti-γA.

15 % des femmes ayant accouché récemment, possédaient dans leur sérum des anticorps anti- γA .

Cependant, ils déterminent l'existence de deux sortes d'anticorps :

- des anticorps ayant une spécificité limitée dont le titre ne dépasse pas 1/256 e,

- des anticorps présentant une spécificité de classe qui ont un titre supérieur au 1/1000e, et pouvant même dépasser le 1/6000e.

Dans les deux cas, si les réactions sont du même type, elles n'ont pas la même gravité ;

- Les anticorps ayant une spécificité limitée provoquent des frissons, une hyperthermie, de l'urticaire plus ou moins violente; mais la plupart du temps, on n'observe ni "wheezing", ni dyspnée. VYAS (108) tout autant que SCHMIDT (97) ont mis en cause le rôle du complément pour expliquer ces réactions. En effet, ces anticorps de spécificité limitée sont le plus souvent de nature γG et consommeraient le complément.

- Les anticorps possédant une spécificité de classe sont essentiellement présents chez les patients présentant une agammaglobulinémie totale, pour qui l'immunoglobuline γA injectée est un antigène totalement étranger. Il est très important de noter qu'un individu normal sur 500 à 600 peut avoir une absence totale de globulines γA et sera donc susceptible de s'immuniser et de produire des réactions violentes lors de transfusion de sang total, de plasma ou même d'injections de γ globulines thérapeutiques.

Dans les différents cas exposés par VYAS, PERKINS, FUDENBERG (108, 111, 112) et par ROPARS, GERBAL, PONCEY, SALMON (86) nous voyons que les symptômes s'ils sont plus ou moins graves sont toujours les mêmes et peuvent apparaître 30 à 40 minutes après le début de la transfusion : éruptions, prurits d'abord sur la face, puis érythème diffus sur tout le corps ; viennent ensuite pâleur, tachycardie, "wheezing", dyspnée, sensation de malaise intense pouvant aller jusqu'à des spasmes généralisés ou des pertes de connaissances.

VYAS (108), fait une étude détaillée de ces différents symptômes à propos d'une malade ayant reçu des transfusions expérimentales pour étudier l'étiologie de ces réactions.

Ainsi, nous avons été amené à rechercher, à postériori, les anticorps anti-γ A dans le sérum de sujets ayant présenté des chocs transfusionnels qui n'avaient pas été expliqués : la recherche d'anticorps irréguliers était négative de même que celle des anticorps anti-leucocytaires.

Les résultats de ces examens sont résumés dans le Tableau IX.

RECEVEURS	RAI	Anticorps anti L. P.	PANELS DE PROTEINES γA*					DOSAGES γA
			γA Tu	γA TB	γA T_2	γA Ber	γ ABO	
N° 1 Chem...M.	–	–	+	–	–	–	–	145 %
N° 2 $St^{l}g$ H.	–	–	+	–	–	–	–	140 %
N° 3 Bier... S.	–	–	+	+	+	–	+	/
N° 4 Bar...J.M.	–	–	–	+	–	+	–	105 %
N° 5 Mou...G.	–	–	–	–	–	–	–	135 %
N° 6 Mat...A.	–	–	+	+	+	+	–	260 %
N° 7 Ver..D.J.	–	–	+	–	–	–	–	390 %
N° 8 Del... J.	–	–	+	+	+	–	–	/

TABLEAU IX

* *Nous remercions le laboratoire de références de Rouen qui nous a permis, en augmentant notre panel de protéines anti-γ A purifiées, d'effectuer cette recherche.*

On constate qu'il existe trois sortes d'individus :

- Les uns qui donnent des réactions positives, avec presque toutes les protéines testées, ce sont les n° 3, 4, 6 et 8. Ces sujets possèdent dans leur sérum un anticorps de classe anti- γA ; lors de la transfusion de produit sanguin, ils présentèrent un état de choc important avec parfois des contractions épileptiformes et de la dyspnée.

- Les autres, les n° 1, 2 et 7 n'agglutinent que les hématies revêtues de protéine γA^{Tu} et ont donc une spécificité limitée. Ces patients présentèrent un choc transfusionnel modéré vers la fin du 1er flacon, avec survenue de manifestations allergiques.

- Le dernier, le n° 5 n'agglutine aucune des protéines témoins ; cependant pour affirmer la négativité de la réaction, il aurait fallu pouvoir le tester avec d'autres protéines.

Par ailleurs, la dernière colonne du Tableau IX représente le dosage de la fraction γA des immunoglobulines effectué chez certains des receveurs. Ce dosage représente bien entendu la fraction γA libre, mais aussi la γA faisant partie des complexes antigène-anticorps (où l'antigène est une γA et l'anticorps une γG anti- γA). C'est pourquoi ces taux sont dans la majorité des cas très nettement supérieurs à 100 %. D'autre part dans le cas n° 5, où l'on ne retrouve aucune réaction avec le panel de protéines γA, le taux de 135 % de γA libre et en complexe laisse penser que ce malade avait bien un anticorps anti- γA, ce qui confirme ce que nous avons vu ci-dessus.

En dehors de ces accidents de type frisson-hyperthermie ou de type anaphylactique, dans certains cas la transfusion sanguine peut provoquer la survenue d'un purpura aigu. Cependant ces cas sont très rares puisque six seulement ont été rapportés dans la littérature.

3) - Le purpura aigu post-transfusionnel

MORRISON et MOLLISON (73) ont fait une étude comparative des six cas rapportés : ils sont en tous points identiques tant du point de vue immunologique que du point de vue clinique.

Dans tous les cas, un allo-anticorps irrégulier anti-plaquettaire fut retrouvé dans le sérum du receveur. Cet anticorps disparaissait entièrement quelques jours après la guérison clinique du purpura ; il ne devait plus jamais être retrouvé, même après de nouvelles transfusions de plaquettes.

Dans les cinq cas où elle a pu être déterminée, la spécificité des anticorps anti-plaquettes était dirigée contre l'antigène de lignée plaquettaire Pl^{A1}, tandis que les plaquettes des receveurs étaient Pl^{A1} négatif.

Dans les six cas, il s'agissait de femmes ayant de 40 à 56 ans ; toutes avaient eu de 3 à 4 grossesses et n'avaient jamais reçu de transfusions avant celle qui déclencha le purpura. Cinq à sept jours après la transfusion ; des petechies apparaissaient au niveau des membres inférieurs, bientôt suivies de suintements hémorragiques au niveau des muqueuses. En quelques heures, les petechies se généralisaient, des ecchymoses et des hémorragies extériorisées survenaient : épistaxis, hémoptysie, hématuries.

Le temps de saignement était supérieur à dix minutes ; la numération des plaquettes montrait des chiffres d'environ 10 000 plaquettes.

Plusieurs transfusions de concentrés plaquettaires furent effectuées sans modifier le nombre des plaquettes ; le purpura devait persister 36 à 40 jours (sauf dans un cas ou une exsanguino-transfusion fut pratiquée), puis disparaître. Six mois après l'accident, la numération des plaquettes était normale.

Pour expliquer la destruction des propres plaquettes du receveur par l'anticorps de son sérum, les auteurs proposent deux hypothèses :

• Les plaquettes du donneur, portant l'antigène Pl^{A1} demeureraient dans la circulation du receveur pendant toute la durée du purpura. Les complexes qu'elles forment avec les anticorps anti-Pl^{A1} entraîneraient la destruction des propres plaquettes du patient. Cependant la présence des antigènes Pl^{A1} circulants n'a jamais pu être mise en évidence.

• Les plaquettes Pl^{A1} positives et négatives seraient étroitement liées du point de vue antigénique, les anticorps anti-Pl^{A1} pouvant donner des réactions croisées avec les antigènes des plaquettes Pl^{A1} négatives. De plus, la masse totale des plaquettes étant très faible, il suffirait d'une petite quantité d'anticorps pour détruire les plaquettes du receveur ; la concentration de l'anticorps serait alors à un taux bien en dessous de celle décelable par les méthodes utilisées in vitro. Pour émettre cette hypothèse, MORRISON et MOLLISON se basent sur trois séries d'expériences :

- les expériences effectuées chez le lapin, où, après injection d'érythropoiétine humaine, l'animal s'immunise contre sa propre érythropoiétine (GOUDSMIT et DAGNEAUX, in 73).;

- les expériences de COSTER et Coll. (in 73) dans lesquelles, l'injection à un lapin de Listeria monocytogenes entraîne la production d'anticorps froids anti-I provoquant la destruction des propres globules rouges de l'animal ;

- enfin, l'observation de MAKELA (in 73), qui a montré que les cellules immunologiquement compétentes de rat immunisé contre un phage donné, produisaient une petite quantité d'anticorps qui réagissent plus fortement avec d'autres types de phage qu'avec le phage contre lequel l'animal a été immunisé.

Pourtant les auteurs font remarquer que ni l'une ni l'autre de ces deux hypothèses n'expliquent la présence transitoire de l'anticorps d'une part, et l'impossibilité de faire revenir l'anticorps une fois le purpura terminé, malgré la transfusion de plaquettes Pl^{A1} d'autre part.

Au cours de cette première partie, nous avons envisagé l'aspect immunologique, clinique et pathogénique des accidents de la transfusion sanguine. Dans une deuxième partie nous verrons comment le diagnostic de ces accidents peut être fait, la manière de les traiter et surtout ce qu'il faut faire ou ne pas faire afin de les éviter.

II ème PARTIE

LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES

- Diagnostic et Traitement
- Prévention

CHAPITRE I

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Connaissant l'existence des accidents immunologiques de la transfusion sanguine, il importe d'envisager maintenant l'étude du traitement dont ils sont justiciables. Cependant, pour être efficace, ce traitement est fonction de la cause de l'accident. Par suite, le diagnostic étiologique doit être fait rapidement et avec précision. Seul, le laboratoire sera capable d'affirmer la véritable cause de la réaction, mais il ne pourra le faire qu'en fonction des circonstances qui ont entouré la survenue de l'accident. En effet, deux situations bien distinctes sont à considérer :

- L'accident se produit pendant la transfusion sanguine ;

- L'accident se manifeste après la transfusion.

I - L'ACCIDENT SE PRODUIT PENDANT LA TRANSFUSION

Lorsque l'accident se produit pendant la transfusion sanguine, il importe de l'interrompre au plus tôt, de prélever immédiatement 2 échantillons du sang du receveur, l'un sur héparine, l'autre sans anti-coagulant, et de les envoyer au laboratoire avec le flacon incriminé et les renseignements cliniques. Pour cela, il faut utiliser une veine facilement accessible; la ponction doit être franche de façon à ne pas hémolyser mécaniquement le sang que l'on prélève ; il faut faut utiliser une aiguille de calibre suffisant. Dans la mesure du possible on y joindra un échantillon d'urines recueillies par sondage pour rechercher une hémoglobinurie et éventuellement la différencier d'une hématurie.

Ainsi, souvent dès que le prélèvement est effectué, se trouve-t-on placé devant deux éventualités : l'accident est, ou n'est pas hémolytique.

1° - ACCIDENT HÉMOLYTIQUE

1) - Les signes cliniques

Ils peuvent être plus ou moins évocateurs, et trois situations bien différentes sont à considérer :

- a) LE RECEVEUR EST CONSCIENT

Dès les premières gouttes de sang transfusé, le sujet est angoissé, rouge, puis pâle, oppressé avec sensation de soif d'air, souvent il se plaint de douleurs lombaires violentes en coup de couteau que certains auteurs (28) ont pu dire pathognomoniques de l'accident hémolytique. Dès lors la tension artérielle s'effondre, le pouls s'accélère. Plus tardivement surviennent des frissons et une température à 39° 5 C.

- b) LE RECEVEUR EST INCONSCIENT

Qu'il s'agisse d'un receveur anesthésié ou comateux, les signes subjectifs ont disparu, c'est donc beaucoup plus tardivement que le transfuseur constate une chute brutale de la tension artérielle sans cause évidente, avec accélération du pouls et le plus souvent un saignement en nappe du champ opératoire. Aussi, il est primordial de surveiller soigneusement le patient lorsqu'il est inconscient pour saisir les premières manifestations d'un accident, car il serait très dangereux de rattacher le collapsus au choc opératoire par exemple, ce qui amènerait alors à accélérer le débit de la transfusion de sang incompatible.

- c) LE RECEVEUR EST CALMÉ OU CHOQUÉ

Si le receveur est prémédiqué avant l'intervention ou calmé parce qu'il souffrait ou encore s'il présente un état de choc, la transfusion incompatible peut se manifester par des signes mineurs d'intolérance : malaise, frissons intenses. Il sera parfois très difficile de savoir s'il s'agit d'une transfusion mal supportée par un malade dans un état grave ou si le sang est réellement incompatible.

Dans les deux premiers cas, le diagnostic est relativement simple : il suffit d'y penser ; dans le troisième au contraire, il faudra apprécier parfois même demander des vérifications au laboratoire tellement le doute est grand.

2) - Les signes de laboratoire

Dès réception du sang le laboratoire va examiner les échantillons de sang et éventuellement les prélèvements d'urines.

Sur le sang, trois examens vont être pratiqués :

- Le groupage A B O du receveur et du donneur ;
- Une recherche des agglutinines irrégulières ;
- Le dosage de l'Hémoglobine sanguine.

Les résultats de ces différents examens conduisent au diagnostic. En effet, des lors, trois éventualités sont possibles :

- a) IL EXISTE UNE INCOMPATIBILITÉ A B O ET L'HÉMOGLOBINE EST AUGMENTÉE

Il s'agit d'une incompatibilité de groupes A B O. Il est à noter que le plus souvent, le transfuseur lui-même fait le diagnostic d'incompatibilité de groupe puisque sur les 7 cas que nous connaissons, 6 fois le transfuseur avait constaté l'erreur.

- b) LES GROUPES A B O SONT COMPATIBLES, MAIS LA RECHERCHE D'AGGLUTININES IRRÉGULIERES EST POSITIVE ET L'HÉMOGLOBINÉMIE AUGMENTÉE

Il s'agit alors d'une incompatibilité de groupes sanguins en dehors du système A B O. Il faudra déterminer la nature exacte de l'incompatibilité, mais dès lors il faut pratiquer des réactions de compatibilité directes complètes, au laboratoire, pour pouvoir disposer de sang compatible à transfuser immédiatement.

- c) LES GROUPES A B O SONT COMPATIBLES, LA RECHERCHE D'AGGLUTININES IRRÉGULIERE EST NÉGATIVE, MAIS L'HÉMOGLOBINE EST AUGMENTÉE

Il s'agit bien d'un accident hémolytique, mais la cause n'est pas immunologique. Il convient alors de rechercher :

• UNE CAUSE PHYSIQUE

Elle peut être mécanique, due à un mauvais prélèvement mais alors cela n'expliquerait pas le choc ; le plus souvent il s'agit de sang trop vieux, ayant été conservé dans des conditions plus ou moins satisfaisantes et dont les globules rouges fragilisés ont été hémolysés lors de la transfusion.

Il peut s'agir aussi de sang ayant subi un réchauffement intempestif sur un radiateur par exemple ou au contraire ayant été conservé en hiver sur une fenêtre à une température inférieure à 0° C. On peut penser que ces accidents sont de nos jours rarissimes, pourtant il arrive encore que le transfuseur demande à une jeune stagiaire infirmière de réchauffer le sang avant de brancher la perfusion, celle-ci pleine de bonne volonté pose parfois le flacon sur le radiateur de la pièce.

• UNE CAUSE INFECTIEUSE

Lorsque le sang est contaminé par des germes lors du prélèvement du donneur, ceux-ci vont proliférer lors de la conservation en chambre froide et durant les diverses opérations de préparation. Dès que le flacon de sang sera distribué en vue de transfusion, les globules rouges seront hémolysés par les toxines bactériennes.

C'est le cas de l'observation n° 4, ANDRE et Coll. (5), rapportent un cas semblable. Dans les deux cas précédents, il s'agit donc de sang déjà hémolysé avant la transfusion. Etant donné la teinte caractéristique d'un tel flacon, le transfuseur aurait dû s'en apercevoir avant de mettre en place la transfusion.

La contamination bactérienne peut également se faire au moment de la mise en place de la transfusion entraînant alors l'hémolyse du sang injectée dans la circulation du receveur. Nous connaissons une infirmière zélée et très active qui branchait et surveillait la transfusion de sang d'un malade tout en changeant les pansements d'un autre et transmit ainsi les germes de la plaie de ce dernier dans la tubulure de perfusion.

• UN SYNDROME DE MARCHIAFAVA-MICHELI

C'est une maladie des globules rouges due à un déficit enzymatique en acétyl cholinestérase. Les érythrocytes, ainsi fragilisés, sont hémolysés par les anticorps du donneur même si la transfusion est compatible.

Le diagnostic se fait par le "sugar test", le test de Ham-Dacie (test de sensibilité des hématies à l'acidité) et éventuellement par le dosage de l'acétyl-cholinestérase. L'évolution est très sombre ; le traitement est d'une part symptomatique et d'autre part transfusionnel en utilisant des globules rouges lavés mais surtout pas du sang total.

3) - Le traitement

Il s'agit toujours d'un traitement d'urgence pour essayer de limiter les conséquences de l'hémolyse et en particulier l'exclusion rénale. Pour cela il faudra supprimer les symptômes qui aggravent les signes du choc d'une part, et assurer un bon remplissage vasculaire d'autre part.

- a) Il convient de calmer le malade à tout prix pour éviter l'angoisse et l'agitation qui augmentent les signes de choc, au besoin en utilisant les opiacés par voie intraveineuse (par exemple Pethidine + Prometazine) ; de même on le laissera allongé avec les lunettes à oxygène.

- b) Dès lors, on peut lutter contre l'hypotension par des perfusions d'Albumine, de Plasma, de solutés macromoléculaires ou même de sérum glucosé ; en attendant de pouvoir mettre en place des transfusions de sang compatible.

Par contre, il ne faudra jamais utiliser de vaso-presseurs quels qu'ils soient car ils aggraveraient la vaso-constriction périphérique déjà intense. Dès que possible, on mettra en place un cathéter pour pouvoir surveiller la pression veineuse centrale.

Cependant, la transfusion de sang est le moyen le plus efficace pour assurer un bon remplissage : il devra être utilisé en quantité suffisante, de l'ordre de 500 à 1 000 ml (2, 29), parfois davantage suivant les raisons qui avaient motivé la transfusion initiale ; elles peuvent d'ailleurs avoir été majorées par les hémorragies. Les transfusions lutteront également contre le syndrome de défibrination provoquant ces hémorragies, mais on leur associera l'injection d'héparine en commençant avec une dose de charge de 2 à 300 mg et en modifiant les doses ultérieures d'après le taux de l'héparinémie.

Dans certains cas qui sont très rares, où l'injection de sang incompatible a été massive, ou lorsque le syndrome hémorragique ne peut pas être contrôlé, l'exsanguino transfusion a pu être utilisée avec succès, mais elle doit toujours être pratiquée dans les 12 heures qui suivent l'accident hémolytique (45).

Ainsi, dans les suites immédiates de l'accident, il est essentiel d'assurer un remplissage vasculaire suffisant ; pourtant il ne devra pas être trop rapide (les oedèmes aigus du poumon nécessitant de saigner le malade ne sont pas rares), la surveillance de la pression veineuse centrale est pour cela un instrument de choix. Dès que le volume transfusé est suffisant et la tension satisfaisante on injectera des diurétiques, acide Etacrynique, Furosémide, mannitol à 25 % pour "forcer" la diurèse et assurer un lavage rénal important.

Par contre, si malgré tout, la diurèse ne "reprend" pas, il est essentiel d'arrêter toute perfusion intempestive qui entraînerait une surcharge hydrique avec hyperhydratation extra-cellulaire puis globale. Dès lors c'est le traitement d'une anurie qui doit être institué : l'apport calorique doit être suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de base de l'individu et éviter ainsi un hypercatabolisme azoté, mais les apports liquidiens, protidiques et électrolytiques doivent être très prudents et effectués sous contrôles bi-quotidiens du bilan électrolytique et de l'urée sanguine.

Les séances d'hémodialyse périodique seront commandées par le taux de l'azotémie mais aussi du potassium sanguin. Le plus souvent, il est possible de contrôler le syndrome humoral de l'insuffisance rénale, mais nous avons dit combien étaient grands les dangers de complications hémorragiques ou d'accidents de surcharge volémique chez ces malades très fragiles. D'ailleurs le pronostic dépend également de la localisation de ces hémorragies : cérabrale, hypophysaire, surrénalienne, etc....

2° - ACCIDENT NON HÉMOLYTIQUE

1) - Les signes cliniques

En général, ils sont plus tardifs et moins graves.

La fièvre et l'hyperthermie sont associées à des signes cutanés à peu près constants qui peuvent être, soit un érythème ortié prurigineux, soit une urticaire passant souvent inaperçue.

Cependant, dans quelques cas ils peuvent être très précoces : ils apparaissent dès les premières minutes de la mise en route de la transfusion. Ils sont intenses, associant, angoisse, hypotension, tachycardie, érythème prurigineux généralisé, crise d'asthme et même oedème de Quincke pouvant entraîner la mort.

Lorsqu'ils revêtent ce caractère alarmant, la conduite à tenir pour le transfuseur sera la même que dans les cas d'accidents hémolytiques. La transfusion devra être arrêtée dès les premiers symptômes et des prélèvements devront être envoyés au laboratoire.

2) - Les signes biologiques

Les demandes faites au laboratoire sont celles de l'enquête habituelle : compatibilité ABO, recherche d'agglutinines irrégulières, taux d'hémoglobine. L'enquête est négative, en effet, le groupage ABO est compatible, la recherche d'agglutinines irrégulières est négative, le taux d'hémoglobine normal. Ce n'est donc pas hémolytique. Il convient de s'orienter vers la recherche des anticorps anti-leucocytaires et des anticorps anti-γA qui souvent permettront d'établir le diagnostic.

Si les résultats sont eux aussi négatifs, et si la transfusion sanguine est absolument indispensable, il conviendra de faire une enquête allergologique en effectuant des tests in vivo, rapides certes mais dont on connaît tous les dangers, ou in vitro inoffensifs certes mais longs à mettre en oeuvre. On les effectuera au besoin même chez le donneur.

Malheureusement, certains de ces examens ne peuvent fournir une réponse dans les délais requis par l'urgence, de plus ils peuvent se révéler négatifs par saturation des anticorps par l'antigène au moment de l'accident (anti-leuco, anti-Ig A, T. T. B.). Pour être bien sûr de la négativité du test il sera bon de refaire les examens quelques temps plus tard et de ne pas en attendre les résultats pour la conduite à tenir.

3) - Traitement

Quand l'accident s'est déjà produit, ce sont les anti-histaminiques intra-musculaires ou l'hydrocortisone intra-veineuse, ou l'éphédrine sous-cutanée, mais cela posera surtout le problème des transfusions ultérieures par des globules rouges déleucocytés ou même lavés.

Le meilleur traitement est préventif, une fois de plus. Ne pas prélever les donneurs allergiques, utiliser des globules déleucocytés lorsque des transfusions antérieures ont été accompagnées de réactions même mineures.

II - L'ACCIDENT SE PRODUIT DANS LES SUITES DE LA TRANSFUSION

Il faut remarquer qu'il est alors le plus souvent mineur et que, par conséquent, il peut passer et passe effectivement inaperçu. Ceci met en valeur la très grande importance d'une surveillance systématique et attentive des suites transfusionnelles.

Si l'on excepte le cas tout à fait exceptionnel du purpura aigu post-transfusionnel, dont l'allure et les circonstances d'apparition sont si particulières, c'est le plus souvent un diagnostic d'anémie rebelle, associée ou non à un ictère, que l'on aura à effectuer.

La surveillance post-transfusionnelle orientera le diagnostic, soit par la constatation des signes cliniques d'ictère, soit par le simple contrôle de l'hémogramme post-transfusionnel. Dans ces deux cas on pourra soupçonner l'existence d'une anémie hémolytique immunologique plus ou moins nette et importante dont il conviendra de préciser immédiatement les caractères et l'origine en demandant au laboratoire les examens appropriés. Il faudra savoir interpréter leurs résultats à la lumière de l'affection initiale présentée par le malade et ayant pu contribuer à nécessiter la transfusion sanguine.

S'il s'agit d'une anémie, et à plus forte raison d'une anémie hémolytique, le diagnostic ne sera pas toujours aisé car il sera bien difficile de différencier les signes hémolytiques dus à l'affection causale et ceux surajoutés, résultant du discret accident hémolytique transfusionnel.

Si l'anémie initiale était provoquée par une hémorragie survenant chez un sujet sain (traumatisme), la distinction est plus facile à faire entre les deux processus.

Le groupage A, B, O du flacon de sang et celui du malade pourra éventuellement permettre de reconnaître un sang A faible considéré à tort comme O, injecté à un malade O.

Le dosage d'anticorps anti-A ou anti-B dans le plasma du sang O injecté à un sujet B ou A peut révéler l'existence d'un anticorps immun responsable d'une anémie hémolytique plus ou moins discrète mais progressive avec un test de Coombs positif (plus ou moins fortement) et une hyperbilirubinémie indirecte due à la destruction des hématies du malade.

La découverte dans le sérum du malade d'un anticorps irrégulier actif sur les hématies du donneur, rapprochée de la détermination de leurs antigènes érythrocytaires et de l'histoire des transfusions sanguines effectuées, expliquera la destruction des hématies du donneur. Ce tableau d'anémie hémolytique discrète si l'anticorps est faible tournera court lorsque les hématies incompatibles auront été éliminées.

Dans un cadre général on peut ainsi individualiser :

- Rarement un anticorps irrégulier anti-Rh (en raison des précautions prises dans ce domaine). Il peut néanmoins être trouvé chez des sujets Rh négatif atteints d'anémie hémolytique et faussement groupés de ce fait Rh positif ; ce diagnostic peut être difficile ;

- Plus souvent un anticorps anti-c ou anti-Kell, si la recherche d'anticorps irréguliers n'a pas été faite en temps voulu ;

- Exceptionnellement un anti-A_1 résiduel provenant d'une transfusion bien supportée de sang O passé en urgence à un sujet A_2, suivie d'une deuxième transfusion de sang A_1 ayant celle-ci provoqué l'accident.

Le traitement ne comporte plus ici de volet symptomatique puisque l'urgence est passée et qu'il se borne le plus souvent à être substitutif : remplacement des globules rouges détruits par du sang compatible. Ce sera le moment de faire les recherches nécessaires pour être sûr qu'il s'agit d'une anémie vraie, au besoin par la détermination de la masse sanguine, et que cette anémie est assez importante pour justifier une nouvelle transfusion. Dans bien des cas, la constatation d'une réticulocytose importante indiquant une régénération spontanée, pourra être l'un des facteurs incitant à l'abstention de transfusion.

CHAPITRE II

PRÉVENTION DES ACCIDENTS

Les moyens techniques dont nous disposons actuellement, devraient permettre dans la quasi totalité des cas d'effectuer la transfusion dans une sécurité absolue. Or, mis à part le cas très particulier du donneur dangereux dont le dépistage incombe aux Centres de Transfusion Sanguine, dans tous les autres cas, la sécurité transfusionnelle repose entièrement sur le transfuseur. Ce dernier devra donc s'entourer de toutes les garanties possibles pour choisir le produit le mieux adapté, demander les examens indispensables, assurer une surveillance continue de la transfusion pour dépister les premiers signes d'un éventuel accident et pour pouvoir en prévenir les conséquences.

Dans certains cas cela est relativement facile : on dispose du temps nécessaire et il n'y a pas de problèmes majeurs. Dans d'autres cas, cela est au contraire plus difficile : le temps presse, ou le sang compatible est difficile à trouver. Nous envisagerons donc deux cas, le cas général sans difficulté et les cas particuliers où un problème se présente.

I - CAS GÉNÉRAL

Avant de transfuser un malade, il importe de connaître ses caractéristiques antigéniques et cela dans un double but :

- Eviter un ACCIDENT IMMUNOLOGIQUE, c'est à dire un conflit immunologique immédiat;

- Eviter une IMMUNISATION, c'est à dire un accident immunologique lors des prochaines transfusions.

Pour ce faire, on dispose d'un certain nombre de moyens qui sont : le groupage, la recherche d'agglutinines irrégulières, et les épreuves de compatibilité directe. Ces différents contrôles doivent être pratiqués aussi bien sur le sang du receveur que sur celui du donneur. Les contrôles sérologiques du sang du donneur seront effectués par les Centres de Transfusion Sanguine, tandis que ceux du sang du receveur seront demandés par le transfuseur.

1° - LE GROUPAGE

Nous avons envisagé, au Chapitre I, les causes d'erreurs dans la détermination des groupes ABO. Aussi, nous ne rappelerons ici que les moyens que l'on peut utiliser pour éviter qu'une telle erreur se produise.

Le prélèvement du receveur devra être effectué avec beaucoup de soins et l'identification du flacon de sang se fera au moment même de la prise de sang.

Cette identification devra comporter le nom (en capitales, après vérification de l'orthographe), le prénom, la date de naissance (et non l'âge), et, le service ou le médecin demandeur. De même pour éviter tout risque d'interversion de tube nous recommandons de ne prélever qu'un seul malade en même temps, quel que soit le nombre de prises de sang à effectuer. Le sang ainsi identifié va être groupé dans les systèmes A B O et Rhesus.

1) - Le groupage A B O

En raison de la gravité des erreurs de groupage ABO facilitées par l'apparente simplicité de la technique, des précautions parfaitement codifiées doivent être prises. Elles résultent d'une longue expérience et ont été rendues obligatoires en France par différents textes officiels et en particulier la circulaire N° 84 du 15 Décembre 1965. Nous ne décrirons pas en détail les techniques utilisées, ce n'est pas le but de notre travail. Nous en indiquerons les principes, les modalités d'application en soulignant la nécessité absolue de suivre strictement le processus que nous allons décrire et qui est schématisé dans le tableau X.

Le principe général consiste :

- D'une part, à combiner 2 techniques différentes, l'une mettant en évidence les antigènes portés par les globules rouges (méthode de Beth-Vincent), l'autre les anticorps sériques (méthode de Simonin), et de comparer ensuite les résultats qu'elles fournissent de façon à éviter d'une part les erreurs biologiques, d'autre part les erreurs d'inversion de tube pouvant se produire au moment même de l'analyse ;

- D'autre part, de faire recommencer l'une de ces 2 épreuves par un deuxième technicien sur le même échantillon de sang, afin d'écarter les erreurs de retranscription des résultats au laboratoire.

En outre, ainsi que nous l'avons déjà vu, une confusion d'identité ou un échange de tube est toujours possible lors du prélèvement. On ne considèrera comme définitif qu'un groupe sanguin déterminé à 2 reprises sur 2 prélèvements de sang différents.

Avant que ces dispositions ne soient rendues obligatoires par la circulaire n° 84 du 15 Décembre 1965, elles étaient appliquées dans certains laboratoires et en particulier au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine De TOULOUSE.

- a) MÉTHODE DE BETH-VINCENT

Consiste classiquement à mettre en présence chaque échantillon de sang à grouper avec les sérums tests anti-A, anti-B. Cependant, l'habitude est prise depuis longtemps en France d'utiliser le sérum anti- A + B qui constitue un excellent contrôle des 2 précédents et qui, réagissant avec les antigènes A faible permet de déceler les sujets appartenant aux sous-groupes Ax, ou Am qui ne sont pas agglutinés par les sérums anti-A.

En outre, quelques laboratoires, dont celui du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse, préconise l'utilisation systématique du sérum anti-H qui, réagissant avec les sangs de groupe O non agglutinés par les sérums précédents permet un contrôle positif pour ceux-ci.

Cette technique en apparence simple, et cependant délicate à exécuter, nécessite l'emploi d'un matériel propre, de réactifs de bonne qualité et très spécifiques, et de beaucoup d'expérience de la part du technicien ou du biologiste qui la réalise.

- b) MÉTHODE DE SIMONIN

Celle-ci consiste à mettre en présence les anticorps du sujet à grouper avec des hématies test dont le groupe a été soigneusement déterminé. Initialement, seules les hématies B et A étaient utilisées pour dépister respectivement les anticorps anti-B et anti-A, mais très rapidement on y rajouta des hématies O dépourvues d'antigènes et qui de ce fait ne sont agglutinées que dans des cas anormaux : lorsqu'une erreur technique est commise ou enfin lorsque le sang se trouve mélangé à des substances ayant une action agglomérante. Elles ne dépistent cependant qu'une très petite proportion d'anticorps irréguliers et seulement de titre relativement élevé. C'est la raison pour laquelle certains auteurs (comme nous le verrons plus loin) utilisent non pas un échantillon mais plusieurs échantillons d'hématies O de phénotypes convenablement choisis et traitées par la papaïne, ce qui les rend agglutinables par des anticorps irréguliers de structure γG ou γM, même s'ils sont de titre faible et permet aussi de les dépister.

Les résultats fournis par ces 2 méthodes figurent au Tableau X. Ils permettent de reconnaître le groupe A B O du sujet et éventuellement de faire les contrôles nécessaires pour identifier les anomalies constatées.

C'est à ce stade que l'on doit établir le résultat destiné au malade.

DÉTERMINATION DU GROUPAGE ABO

ÉPREUVE DE SIMONIN					ÉPREUVE DE BETH VINCENT						
Hématies Tests	B	A_1	O	Anticorps	Sérums Tests	anti-A	anti-B	anti-A + B	anti-H	Antigènes	Groupes
SÉRUM A GROUPER	+	–	–	anti-B	HÉMATIES A GROUPER	+	–	+	+ ou –	A	A
	–	+	–	anti-A		–	+	+	–	B	B
	–	–	–	pas d'anticorps		+	+	+	+ ou –	AB	AB
	+	+	–	anti-A anti-B		–	–	–	+	H	O

TABLEAU X

Il faut ensuite regrouper les échantillons de sang en lots homogènes par groupes sanguins. La technicienne dispose devant elle tous les échantillons de groupe A ainsi que les résultats individuels correspondants. D'un seul coup d'oeil, elle peut vérifier l'homogénéité de son lot. Elle pratique alors une nouvelle épreuve de Beth-Vincent qui contrôle de façon simple et efficace si tous les échantillons sont bien du groupe A. Si une erreur s'était glissée lors de la première détermination, le résultat aberrant ne pourrait passer inaperçu. Comme les résultats sont déjà établis les erreurs de transcription sont également impossibles.

Ce premier lot de malades ayant été contrôlé, on procèdera de même pour un contrôle serré des sujets de groupe B, AB et O.

Cette manière de procéder élimine de façon absolue toute erreur de groupe qui aurait pu se produire éventuellement au laboratoire lui-même. Mais de façon bien évidente, elle ne peut déceler une erreur qui aurait pu se produire lors de l'identification de l'échantillon de sang envoyé au laboratoire. Ceci justifie l'exigence d'une nouvelle détermination effectuée sur un deuxième prélèvement de sang. Le résultat de ce contrôle définitif devra être apposé sur le document de résultat de groupage initial. Ainsi, il sera possible au transfuseur de s'assurer que toutes les précautions légales ont bien été prises.

2) - Détermination du facteur Rh

Le plus souvent, il suffit de savoir si le sujet est Rh positif, Rh négatif, ou s'il appartient à l'une des catégories plus rares posant des problèmes particuliers : Du, rh', rh". C'est la raison pour laquelle il est commode de réaliser une succession d'examens suivant le schéma général du Tableau XI.

- a) TEST SUR LAME

On met en présence, une goutte de sérum anti-D enrichi en albumine et deux gouttes du sang du malade fortement concentré en globules, sur une lame de verre placée sur une plaque chauffante (37° C) : ceci constitue la réaction proprement dite. Comme l'existence de substances agrégantes ou d'auto-anticorps est susceptible d'entraîner une agglutination qui en imposerait faussement pour un test positif, on doit obligatoirement préparer une lame témoin sur laquelle le sérum anti-D est remplacé par une solution d'albumine à la même concentration : on ne doit jamais y observer d'agglutination ; dans le cas contraire le test lui même est ininterprétable et les contrôles nécessaires sont mis en route.

Cette technique, relativement simple en apparence demande également d'être exécutée avec beaucoup de soins en particulier lors de la réalisation du mélange entre le sang et le sérum test et de l'agitation qui le suit.

- Lorsqu'une AGGLUTINATION apparaît AVEC L'ANTI-Rh, sans apparaître sur la lame témoin, on peut en conclure que les hématies portent l'antigène D. Elles sont donc Rhésus positif.

- Lorsqu'il n'y a d'AGGLUTINATION NI AVEC L'ANTI-Rh, ni sur la lame témoin , on peut dire qu'elles ne portent pas l'antigène D ; mais on ne peut affirmer pour autant que le sujet est Rhésus négatif.

- Enfin, lorsque ces deux réactions sont positives, on ne peut savoir si le sujet est Rh positif ou non, ses hématies pouvant être revêtues par des anticorps, ou son sérum étant susceptible de contenir une substance agrégante.

- b) LA TECHNIQUE EN TUBE

Lorsque le test sur lame a été négatif ou douteux, pour confirmer l'absence de l'antigène D, on effectue une réaction semblable en tube, en mettant en présence les hématies du sujet et un nouveau sérum anti-D. Dans un deuxième tube on met en présence les hématies du sujet et un sérum test contenant des anticorps anti-C + anti-D + anti-E.

- Si les deux réactions sont négatives, on peut conclure à l'absence de tout antigène Rhesus sur les hématies. Elles sont donc obligatoirement de phénotype ccd/dee.

- Si les deux réactions sont positives, on peut conclure à la présence de l'antigène Rhésus D, et le sujet est en fait Rhésus positif.

- Enfin, si le test en tube avec l'anti-D, est négatif mais que l'anti-CDE donne une réaction positive, les hématies portent des antigènes autres que le facteur D qu'il faut identifier.

- c) DÉTERMINATION DES AUTRES ANTIGENES Rh

On effectue cette détermination chaque fois que la réaction avec l'immun sérum anti-CDE est positive.

Pour cela on met en présence séparément et successivement dans des tubes une suspension d'hématies et un sérum test de spécificité anti-C, anti-D et anti-E. Après incubation pendant 1 h 30 à 37° C, on lit les résultats en s'aidant d'un miroir concave grossissant.

Si on observe une agglutination, les hématies possédent l'un des antigènes C ou E. Le plus souvent on aura intérêt à compléter la détermination du phénotype Rhésus. En effet, lorsque la réaction est négative avec un sérum test, anti-C par exemple, l'hématie porte obligatoirement l'antigène c, mais si la réaction est positive avec le sérum anti-C cela ne veut pas dire pour autant que le sujet soit homozygote et que l'antigène c soit absent. Il convient donc de réaliser une nouvelle réaction avec un sérum-test anti-c. Si cette nouvelle épreuve est négative, on peut affirmer que le sujet est homozygote CC, inversement si elle est positive, le sujet est hétérozygote Cc. Il en est de même pour les antigènes E et e.

Lorsque la recherche de l'antigène D s'est avérée négative, il convient de vérifier que l'hématie ne porte pas un antigène D faible : l'antigène D^u. En effet, l'antigène D^u a une importance transfusionnelle capitale puisque nous avons déjà vu qu'on le considère de manière différente suivant qu'il s'agit d'un donneur ou d'un receveur.

- d) DÉTECTION DE L'ANTIGENE D^u

Il n'existe pas d'anticorps spécifiques anti-D^u capable d'agglutiner les hématies portant l'antigène D^u. Aussi, on utilise pour le révéler la technique du test de Coombs indirect.

Dans un premier temps, on met en présence dans un tube les hématies à grouper et un sérum anti-D. On laisse incuber au bain marie à 37° C pendant 1 h. Si les hématies portent l'antigène D^u elles vont fixer les anticorps anti-D : elles sont revêtues .

Dans un deuxième temps, après lavage avec du sérum chloruré physiologique chauffé à 37° C, on révèle la fixation par un sérum anti-globuline humaine.

Si les hématies sont agglutinées on peut affirmer la présence de l'antigène D^u et inversement.

Au terme du groupage Rhesus on aura trois catégories d'individus :

- Les sujets Rhesus positifs qui possèdent au moins l'antigène D ;
- Les sujets Rhesus négatifs qui ne possèdent pas les antigènes D ou C ou E et qui sont cde/cde (ou rr) ;
- Enfin des sujets possédants un sous-groupe Rhesus : D^u, E ou C et qui présentent un grand intérêt transfusionnel.

Les causes d'erreurs dans la détermination du groupe Rhesus sont essentiellement représentées par l'antigène D^u d'une part et les anticorps irréguliers d'autre part.

Nous avons vu comment on recherchait systématiquement l'antigène D^u et comment on révélait les anticorps irréguliers par l'auto-agglutination sur lame en milieu albumineux qui était dans ce cas positif.

Enfin, d'autres causes d'erreurs sont possibles chez des malades groupés en urgence après des perfusions intraveineuses de solutés tels que le sérum glucosé (28) ou le Lipiphysan (40, 42), alors que le Plasmagel, le Rhéomacrodex ou le Macrodex, n'entraînent pas de modifications (80). Il importe donc, lorsqu'un groupage est demandé après perfusion de tels produits, que le transfuseur le signale au laboratoire.

Le plus souvent, la détermination des groupes ABO et Rhesus est suffisante. Pourtant, l'existence d'anticorps irréguliers, qu'il s'agisse d'anticorps immuns ou d'anticorps naturels, justifie de plein droit leur recherche systématique.

3) - Recherche des anticorps irréguliers

Nous ne pensons pas devoir nous étendre longuement sur la motivation d'une telle recherche car les travaux de DUCOS et Coll (30, 31, 34, 35, 36, 37, 39) ont largement contribué à la généraliser.

- a) LE DÉPISTAGE

Au Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse, le dépistage des anticorps irréguliers est fait systématiquement depuis Novembre 1959, à l'occasion de chaque groupage. Pour cela actuellement, l'épreuve de SIMONIN est réalisée avec 7 hématies différentes : les hématies de groupes B, A_1 et O déjà vu précédemment, utilisées en solution saline, mais aussi 4 sortes d'hématies, préalablement traitées par la papaïne et portant différents antigènes des autres systèmes érythrocytaires. Voici les caractéristiques de ces différentes catégories d'hématies ( ).

- La première est B, N ;

- la deuxième est A_1, N ;

- la troisième O, M, P + ;

- la quatrième et la cinquième sont O, et portent à elles deux les antigènes : C, D, E, k, Fy^a, Fy^b, Le^a, Le^b, etc... ;

- la sixième est O Rh - (cde), portant en outre les antigènes K, Fy^a, Fy^b, S, s, Jk^a, etc..., pour dépister les divers types d'anticorps ;

- la septième est une hématie O provenant de nouveau-nés et portant donc l'antigène i (dépourvue de I).

Les résultats de ce dépistage se passent de commentaires. De 1949 à Octobre 1959, 1 495 immunisations ont été dépistées sur 201 541 examens soit 0, 74 % (39).

De Novembre 1959 à Décembre 1961, 1 259 sur 133 177 examens soit 0, 94 % (37).

De Janvier 1962 à Mai 1964, 1960 sur 178 646 examens soit 1, 09 % (37).

Enfin, pour les cinq dernières années 4 032 anticorps sur 170 469 examens soit 2, 36 %. La répartition des anticorps suivant leur spécificité est représentée dans le Tableau VII .

Lorsque l'épreuve de Simonin a montré sur plaque la présence d'un anticorps irrégulier, un contrôle est effectué en tube, utilisant les mêmes variétés d'hématies. Si le contrôle est négatif, on peut affirmer l'absence d'agglutinines irrégulières ; si au contraire il est positif on peut confirmer la présence d'un anticorps irrégulier. Son identification est nécessaire.

- b) L'IDENTIFICATION

Elle associe plusieurs techniques, le test de Coombs, l'agglutination d'hématies papaïnées, et éventuellement les épreuves d'absorption et d'élution.

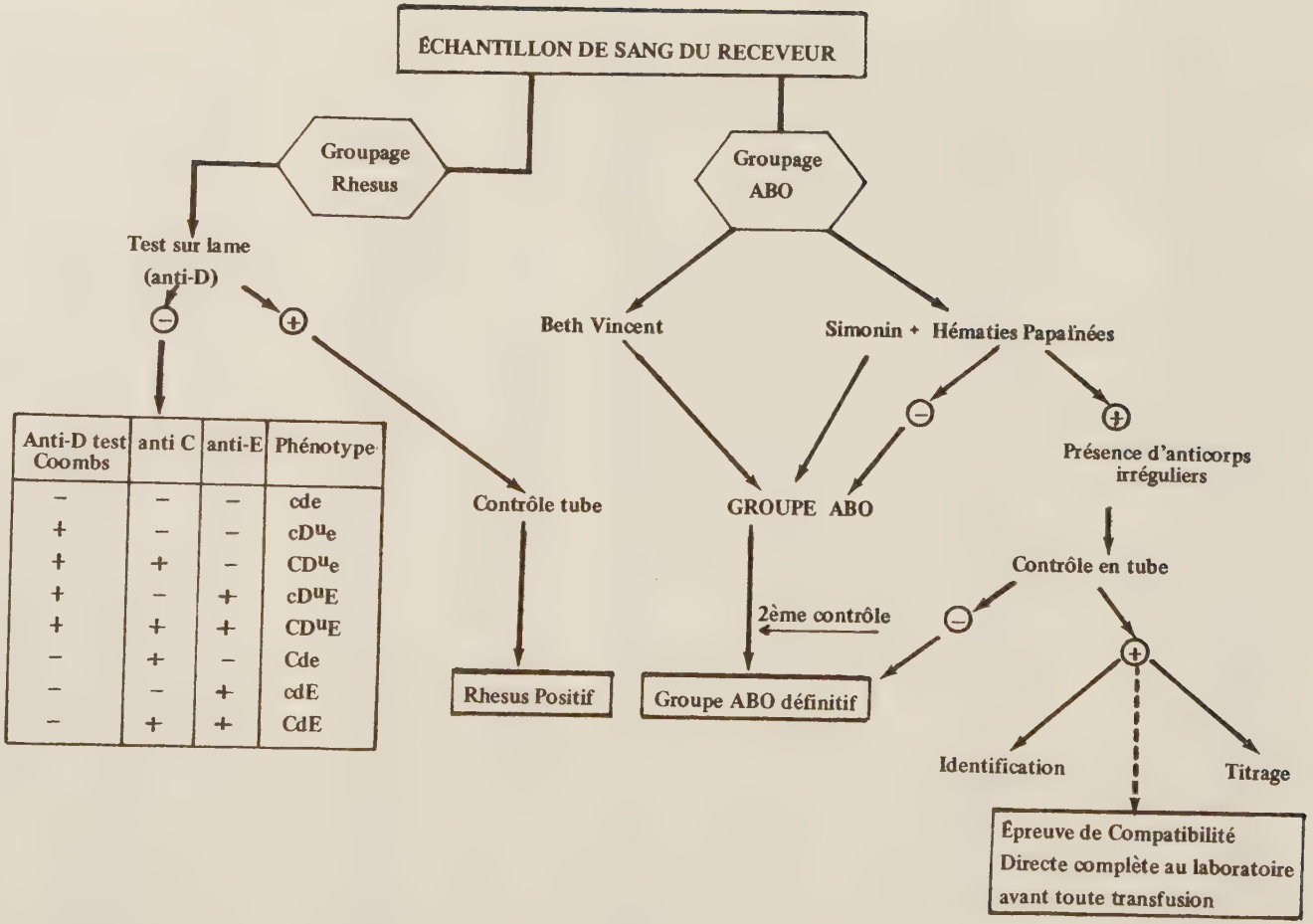
● Le principe est de mettre en présence les anticorps à identifier avec des hématies, dont tous les antigènes sont connus, soit en solution saline, soit en solution albumineuse. Pour cela, on utilise un "panel", c'est à dire une série de 8 hématies O dont le phénotype est entièrement connu et des hématies de nouveau-né. On opère dans trois séries de tubes : un tube que l'on place à l'étuve à 37° C, un second à la température de + 4° C et le troisième que l'on laisse à la température du laboratoire à 18 - 22° C. Après incubation et centrifugation, on lit les résultats que l'on rapporte sur un tableau.

En fonction des caractères phénotypiques des hématies et de l'optimum thermique des anticorps, on en déduit leur spécificité.

Dans certains cas, il existe plusieurs anticorps dans un même sérum, l'identification peut ne pas être possible avec une seule série d'hématies phénotypées et on peut être amené à utiliser successivement plusieurs "panels".

● Dans certains cas, les anticorps sont capables de se fixer sur les globules rouges sans les agglutiner, même s'ils sont préalablement traités par la papaïne. Ils pourraient donc passer inaperçus si l'on s'en tenait au test que nous venons de décrire. C'est la raison pour laquelle on les complète par l'utilisation de sérums antiglobulines humaines qui permettent de les révéler.

Mais il ne suffit pas de déterminer la spécificité des anticorps éventuellement présents dans le sérum des sujets à grouper, il faut aussi en connaître le titre car bien souvent le risque couru par le malade lui est proportionnel. Son évolution dans certaines circonstances peut apporter d'utiles renseignements.



Anti-D test Coombs	anti C	anti-E	Phénotype
–	–	–	cde
+	–	–	cD^{u}e
+	+	–	CD^{u}e
+	–	+	cD^{u}E
+	+	+	CD^{u}E
–	+	–	Cde
–	–	+	cdE
–	+	+	CdE

TABLEAU XI

- c) LE TITRAGE

Pour le réaliser, on dilue dans une série de tubes le sérum du sujet en progression géométrique de raison 2 dans un milieu approprié et on rajoute à chacun de ces tubes des hématies avec lesquelles il a réagi dans les épreuves précédentes.

En général, on pratique plusieurs séries permettant de faire varier la température, le phénotype des hématies utilisées, et le traitement qu'on leur a fait subir. Le titre de l'anticorps se définit par l'inverse de la dilution du tube qui donne la dernière agglutination visible.

En possession des résultats de ces différents examens, le transfuseur pourra se trouver confronté à deux éventualités :

- Tous les examens sont satisfaisants et la transfusion peut se faire en toute sécurité ;

- La présence d'un anticorps irrégulier implique le choix d'un sang particulier et nous l'envisagerons plus loin.

2° - LA TRANSFUSION

C'est elle qui a motivé tous les examens pratiqués antérieurement. Le protocole de la mise en place du flacon à transfuser ne diffère en rien de celui nécessité par la perfusion de sérum glucosé. Par contre, si le flacon de sérum glucosé peut-être administré à n'importe qui, il n'en est pas de même du flacon de sang. Aussi, il importe de s'assurer avec une particulière attention que le receveur théorique, celui pour qui le sang a été spécialement préparé, est bien le sujet à qui on se propose de l'administrer. C'est l'étape administrative : la vérification de l'identité. Vient ensuite une ultime vérification biologique dite "épreuve de compatibilité directe au lit du malade". Elle revêt à nos yeux une importance considérable que la plupart des transfuseurs lui reconnaissent.

L'épreuve de compatibilité directe (ou cross matching des auteurs anglo-saxons) au lit du malade consiste à vérifier que le sang du malade et le sang du flacon sont compatibles. C'est une épreuve grossière qui n'a d'autre ambition que le dépistage des incompatibilités A B O ; on doit donc faire abstraction de tout ce que l'on sait concernant les groupes sanguins du receveur et du sang du flacon. Ainsi, lorsque l'épreuve épreuve est pratiquée dans de bonnes conditions techniques, il est impensable qu 'une erreur telle que la transfusion de sang A B à un receveur A ne soit pas mise en évidence.

Si l'on se souvient que nous avons dit que 90 % des accidents graves de la transfusion sanguine survenaient par incompatibilité A BO, on comprendra toute l'importance d'une telle pratique.

En pratique, l'épreuve au lit du malade se fait de la façon suivante (37, 41).

- Dans un premier temps, on prélève sur anticoagulant (0,2 ml d'héparine par exemple) 10 ml du sang du malade à l'aide du trocard qui servira à la mise en place de la transfusion. On remet le mandrin dans le trocard et après avoir agité le contenu de la seringue, on le verse dans un petit tube que l'on incline à 45°.

- Dans un deuxième temps, on prépare le flacon à perfuser et on purge la tubulure.

- Au bout de quelques minutes, on dispose de suffisamment de plasma du malade pour en déposer trois ou quatre gouttes sur une lame de verre (ou le fond d'une assiette, le couvercle d'une boîte à pansements ou toute autre surface soigneusement nettoyée). On ajoute la première goutte qui sort de la tubulure du perfuseur. On mélange soigneusement avec une aiguille par exemple et on agite en tous sens la lame de verre. Les résultats peuvent être lus en quelques minutes.

• Si l'on observe une agglutination, une hémolyse ou une réaction douteuse, les deux sangs ne sont pas compatibles et on ne saurait pratiquer la transfusion ; tout doit être mis en oeuvre pour déterminer la cause de cette incompatibilité.

• Si le mélange reste homogène les deux sangs sont compatibles et la transfusion peut avoir lieu.

Nous avons déjà dit l'intérêt de ce contrôle ultime. Pour preuve nous ne donnerons que les cas où l'incompatibilité est restée méconnue et qui ont entraîné les accidents graves que nous rapportons par ailleurs. Dans tous les cas, l'épreuve de compatibilité directe n'avait pas été réalisée ; dans tous les cas, elle fut trouvée positive par la suite.

D'ailleurs, il est à noter qu'elle a été rendue obligatoire par la circulaire ministérielle du 15/12/65 qui précise "sauf en cas d'extrême urgence, ce contrôle doit être systématique".

Une deuxième technique est préconisée par certains auteurs (100, 102, 111). Elle consiste à déterminer une nouvelle fois le groupe ABO du receveur et du sang du flacon ; pour cela le transfuseur pratique une ultime épreuve de BETH-VINCENT ; le comportement des deux échantillons de sang doit être identique, sinon la transfusion ne peut avoir lieu.

Cependant, si le cas général que nous venons d'étudier est encore le plus fréquent, de plus en plus souvent les examens de contrôle tels que la recherche d'agglutinines irrégulières, par exemple, mettent en évidence la présence d'un allo-anticorps ou d'auto-anticorps qui vont dans certains cas gêner la transfusion et parfois l'interdire. Ce sont ces cas particuliers que nous allons envisager maintenant.

II - CAS PARTICULIERS

1o - PRÉSENCE D'UN ANTICORPS IRRÉGULIER

Nous avons vu que de tels anticorps étaient relativement fréquents puisqu'on les rencontre à peu près chez deux malades sur 100.

- LES ANTICORPS NATURELS, tels que les anti-A_1, les anti-H ou les anti-P sont en général de titre faible, sans activité hémolytique et ne sont pas actifs à 37° C. Par contre dans certains cas, la présence d'anticorps anti-Lewis par exemple, chez un receveur devant être opéré en utilisant une circulation extracorporelle ou en état d'hypothermie, doit être prise en considération ; dans ce cas du sang compatible devra être recherché (49).

- LES ANTICORPS IMMUNS, élaborés par le receveur à la suite d'hémothérapie ou de grossesse antérieure sont autrement redoutables. Quel que soit le titre il importera de l'identifier, de trouver du sang compatible et enfin de faire pratiquer une épreuve de compatibilité directe complète au laboratoire, ce qui ne dispensera d'ailleurs nullement de faire une épreuve ultime au lit du malade. Souvent, il est facile de trouver du sang compatible, mais parfois la présence de plusieurs anticorps irréguliers le rend impossible. Dans ce cas, il est nécessaire de se procurer le sang qui possède le plus possible d'antigènes communs, en sachant que l'on prend le risque d'une réaction ou d'une nouvelle immunisation transfusionnelle (49).

- Lorsque le receveur possède UN AUTO-ANTICORPS FROID, il est le plus souvent de spécificité anti-I : il n'y a donc pas d'espoir de trouver du sang compatible puisque les hématies de tous les sujets adultes sont I positif. Si leur titre est faible, on est autorisé à ne pas en tenir compte et l'expérience prouve que les transfusions sont bien tolérées, sauf peut être en cas de grande hypothermie. Par contre, s'ils sont de titre élevé, le risque d'hémolyse est grand et si le malade est ictérique ou vient de faire une crise hémoglobinurique, mieux vaut s'abstenir de le transfuser. D'ailleurs, le traitement médical permet souvent au patient de franchir le cap difficile et d'assurer ensuite une régénération suffisante. Cependant, si la transfusion de sang est impérative,des précautions devront être prises : il faudra réchauffer le sang préalablement et ne pas faire d'hypothermie même minime. Exceptionnellement quelques Centres de Transfusion connaissent de très rares sujets adultes de groupe i/i susceptibles à l'extrême limite de fournir du sang bien toléré en faisant courir au malade le risque d'immunisation anti-i le rendant ainsi intransfusable.

- LES AUTO-ANTICORPS CHAUDS, sont actifs in vivo, quel que soit leur titre. Ce serait une lourde erreur que celle de les négliger. La recherche du sang compatible pose parfois de difficiles problèmes en raison des mélanges d'anticorps de spécificités différentes : il est souvent matériellement impossible de trouver du sang compatible. En effet, s'il est relativement aisé de trouver du sang cDE/cDE (ou R_2/R_2) pour transfuser un sujet Rh positif possédant un auto-anticorps anti-e, comment transfuser un sujet Rh négatif possédant un anti-e ? Il faudrait utiliser du sang de groupe r"/r" (ou cdE/cdE) ; mais il est exceptionnel et ne sera pratiquement jamais disponible en dehors de quelques Centres de Transfusion privilégiés. On aura donc le choix entre : injecter du sang rr (cde/cde), mais alors on est sûr qu'il sera détruit et l'on risque l'accident hémolytique, ou injecter du sang cDE/cDE (R_2/R_2) qui, on le sait, aura dans l'immédiat une survie normale, mais risque d'immuniser le receveur chez lequel la présence d'un anticorps anti-D interdira ultérieurement l'injection de ce même sang. Il sera ainsi devenu totalement intransfusable. Par suite si l'état clinique est tel que l'absence de transfusions constitue un arrêt de mort pour le malade, on pourra accepter les risques ci-dessus ; dans le cas contraire, mieux vaut faire confiance au traitement médical en espérant que le repos, l'oxygénothérapie et les corticoïdes éviteront le recours à la transfusion.

- Reste le cas où le receveur est un polytransfusé qui possède des AUTO-ANTICORPS ASSOCIES A DES ALLO-ANTICORPS ; le problème est alors extrêmement difficile et la transfusion sera pratiquement impossible puisqu'il n'y a guère de chances de trouver du sang compatible ; le traitement sera alors uniquement médical et une fois de plus il faudra savoir apprécier le risque entraîné par la transfusion qui provoquera sûrement un choc et le bénéfice qu'il pourrait en retirer.

2° - LE RECEVEUR PRÉSENTE UN "HAUT RISQUE" D'IMMUNISATION

- Lorsque le receveur est un POLYTRANSFUSE OU UNE MULTIPARE, les possibilités d'immunisation antérieures sont beaucoup plus grandes. Il sera donc nécessaire, chez eux plus particulièrement, de prendre des précautions. La recherche d'agglutinines irrégulières est indispensable même et surtout si le sujet a déjà été transfusé plusieurs fois sans aucune réaction. Si cette recherche est positive, nous avons déjà envisagé la conduite à tenir, mais même si elle se révèle négative, la réalisation d'une épreuve de compatibilité directe complète au laboratoire n'est pas superflue et sera un élément supplémentaire pour assurer la sécurité transfusionnelle.

- Si le receveur est appelé à recevoir des TRANSFUSIONS SANGUINES REGULIERES, il sera alors nécessaire de déterminer son génotype de manière à lui trouver le sang le plus compatible qui soit, afin d'éviter les immunisations qui généraient les transfusions ultérieures. De même, les séries espacées de transfusions devront être préférées aux multiples transfusions isolées qui sont beaucoup plus immunogènes ; avant chaque série une recherche d'agglutinines irrégulières sera pratiquée ; il semble que chez de tels malades elle doive être faite tous les huit jours (49).

- Parfois, le receveur est UN DIALYSÉ PERIODIQUE, chez qui l'insuffisance rénale chronique entraîne une anémie permanente nécessitant des transfusions régulières. Dans ce cas, la R. A. I. sera bien sûr pratiquée régulièrement et le sang utilisé sera du sang génotypé. Cependant, de tels malades sont appelés à recevoir des greffes rénales, aussi des précautions supplémentaires seront utilisées : on transfusera le moins souvent possible et quand cela sera indispensable, on emploiera des globules rouges déleucocytés et déplaquettés pour éviter les stimulations antigéniques et en particulier une immunisation leuco-plaquettaire qui rendrait beaucoup plus difficile la survie du greffon.

3° - LA TRANSFUSION DU NOUVEAU-NÉ

- L'exsanguino-transfusion d'un NOUVEAU-NE atteint de maladie hémolitique néo-natale (M. H. N. N.), par incompatibilité foeto-maternelle Rhesus est simple : puisque l'enfant possède dans son sérum des anticorps anti-Rh qui proviennent de sa mère, les globules rouges injectés seront des globules isogroupes dans le système ABO, mais dépourvus de l'antigène Rhesus.

Par contre, le nouveau-né qui présente une M. H. N. N. par incompatibilité de groupe ABO, ne devra jamais être exsanguiné avec du sang isogroupe ABO qui serait immanquablement détruit dans la circulation de l'enfant par les anticorps anti-A et / ou anti-B de la mère.

Il faudra alors utiliser du sang reconstitué à partir d'hématies de groupe O, isogroupe Rhesus et de plasma de sang de groupe AB dépourvu d'anticorps (49, 77).

Dans les deux cas, le sang est prélevé sur solution ACD mais secondairement hépariné ; à la fin de l'exsanguino-transfusion l'héparine est neutralisée par du sulfate de protamine.

De même, la transfusion d'un nouveau-né nécessitée par une anémie, doit être faite avec la plus grande prudence. En effet une anémie chez un enfant de quelques jours ou de quelques semaines doit toujours faire rechercher une M. H. N. N. passée inaperçue ; car si c'était le cas, une transfusion isogroupe pourrait être catastrophique.

4° - TRANSFUSION DE PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG

La transfusion est par définition un traitement substitutif. Or, le sang ou sang total est de loin le produit le plus employé ; pourtant, dans bien des cas, son utilisation n'est pas la plus judicieuse (92). Certes, lorsqu'un sujet, à la suite d'un traumatisme ou au cours d'une opération, présente une hémorragie importante, le sang est irremplaçable. Par contre, lorsqu'un malade présente une anémie chronique ou des oedèmes par hypoprotidémie, la transfusion de sang total est souvent non appropriée parfois même contre-indiquée (104).

Nous allons brièvement passer en revue les divers produits issus du fractionnement du sang pour en dégager les principales propriétés et indications. Pour cela avec Ch. SALMON (92) nous considèrerons les quatre grandes situations ou le "sang" est souhaitable.

1) - Les hémorragies aigues

L'hémorragie aiguë constitue sans aucun doute l'indication la plus évidente de sang total ; son efficacité est éclatante. La tension artérielle et le pouls donnent des renseignements précieux, bien supérieurs à la numération globulaire ou à l'hématocrite ; ceux-ci étant profondément trompeurs en phase hémorragique.

Si l'hémorragie est curable chirurgicalement, le but de la transfusion sera :

- dans un premier temps, de redresser l'état cardio-vasculaire pour permettre au malade de supporter l'intervention ;

- dans un deuxième temps, de rétablir la volémie.

C'est l'indication typique du sang total "conservé".

Si l'hémorragie n'est pas curable chirurgicalement elle est généralement due à un déficit en facteurs de l'hémostase. Dans ce cas le sang total frais (c'est à dire prélevé depuis moins de six heures) devra être préféré au sang conservé.

2) - Le "choc" non hémorragique

En l'absence d'hémorragie l'apparition d'un choc traduit une perturbation de la volémie dans le sens d'une hémoconcentration.

Chez les brûlés ou les malades en occlusion, la perte de liquide extracellulaire ou "la constitution d'un troisième secteur" entraînent la fuite du plasma hors du lit vasculaire. L'hypovolémie et l'hémoconcentration l'accompagnant n'affectent en rien la fonction d'oxygénation du sang. Aussi la transfusion de plasma (sous toutes ses formes) ou d'albumine doit-elle être préférée au sang. Cependant, dans le cas de brûlures étendues et profondes,la destruction des hématies peut être telle que la transfusion de sang total associé est justifiée.

3) - Les anémies

La transfusion de sang dans les anémies ne devient nécessaire que lorsque la fonction d'oxygénation ne peut plus être suffisamment assurée. Dans ces conditions, le volume plasmatique est généralement normal ; seules les hématies font défaut. C'est l'indication majeure des concentrés globulaires. Les globules déplasmatisés devraient donc être d'un emploi courant dès qu'un anémique doit recevoir du sang (54) : anémies chroniques ne répondant à aucun traitement, anémies aplasiques comme l'érythroblastopénie, les anémies hémolytiques chroniques sévères par troubles génétiques de la synthèse de l'hémoglobine, les crises hémolytiques de la sphérocytose, les anémies toxiques infectieuses, et surtout les anémies des sujets atteints d'hémopathies malignes, de maladie de Hodgkin, de myélomes qui sont soumis à des traitements aplasiants. Les sujets atteints d'anémie hémolytique par auto-anticorps posent un problème particulier que nous avons envisagé par ailleurs.

Enfin, la préparation de globules déleucocytés pour les sujets ayant des anticorps anti-leucocytaires, de globules déplaquettés pour les très rares purpuras aigus post-transfusionnels, ou de globules lavés pour les sujets atteints de Maladie de Marchiafava Micheli ou présentant des intolérances au plasma permet de rendre de grands services dans tous ces cas très particuliers.

4) - Les déficits en facteurs de l'hémostase

Ici encore le but de la transfusion sera de ramener à un taux suffisant pour assurer l'hémostase, les facteurs plasmatiques ou les plaquettes.

Pour cela, il importe de connaître :

- le diagnostic biologique précis du déficit ;

- les modifications qui peuvent survenir dans les propriétés biologiques des différents facteurs au cours de la conservation ;

- l'effet biologique de ces facteurs chez le receveur et leur durée de vie (qui est en général très brève : quelques heures le plus souvent) ;

- le taux minimum d'activité du produit pour empêcher l'hémorragie.

Ainsi, les principales circonstances où l'utilisation de fractions plasmatiques seront préférées sont :

- a) LES THROMBOPÉNIES

Dans les thrombopénies graves, les concentrés de plaquettes permettent d'injecter sous un faible volume des quantités considérables de plaquettes permettant d'arrêter une hémorragie. Cependant les résultats spectaculaires qu'elles permettent ne sont souvent que passagers : ces malades étant souvent des polytransfusés possédant des anticorps anti-plaquettes.

- b) L'HÉMOPHILE A.

Le taux de facteur VIII de l'hémophile A est souvent inférieur à 5 % ; pour juguler une hémorragie ou pour la prévenir, on dispose de facteur VIII lyophilisé ou mieux de Cryoprotéine VIII qui fera remonter le taux de facteur VIII aux alentours des 30 % efficaces.

- c) L'HÉMOPHILE B.

Chez l'hémophile B, le facteur IX pourra être restitué par l'injection de P. P. S. B. (prothrombine (II), proconvertine (VII), facteur Stuart (X) et facteur anti-hémophilique B (IX)).

- d) LE DÉFICIT EN FIBRINOGENE

Dans les états d'hypo-fibrinogénémie au cours des hémorragies ou des déficits dans la synthèse du fibrinogène, le fibrinogène humain injectable ou le fibrinogène coagulable trouvent leurs indications majeures. Dans les fibrinolyses aiguës enfin la perfusion de fibrinogène sera associée à l'injection d'inhibiteurs d'enzymes protéolytiques.

Il est à noter que dans deux cas très particuliers, l'utilisation du sang "frais" est préférée au sang conservé malgré l'absence de déficit plasmatique, ce sont : l'exsanguino-transfusion des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique péri-natale, et les opérations de chirurgie cardiaque nécessitant l'utilisation de circulation extra-corporelle.

Enfin, la préparation d'Albumine humaine (ou Facteur V), peut rendre de grands services au cours des perturbations protéiques accompagnant les syndromes néphrotiques ou certains syndromes de malabsorption. Cependant en raison de son prix d'une part, et de son utilité très relative d'autre part, il ne saurait être question de l'utiliser chez tous les cirrhotiques sans causer de graves problèmes d'approvisionnement (104).

5° - LE SANG N'EST PAS DISPONIBLE EN QUANTITÉ SUFFISANTE

Parfois le transfuseur va se trouver confronté avec des problèmes difficiles. Ainsi lorsque le receveur appartient à un groupe rare, AB Rh négatif par exemple, et que son état nécessite la transfusion de 8 ou 10 flacons de sang, souvent il ne pourra disposer que d'un ou deux donneurs de groupe AB Rh négatif. Il est difficile d'injecter plus de deux ou trois flacons de sang O, B, ou A Rh négatif à conditionqu'on puisse en disposer. Doit-on le laisser mourir de choc hypovolémique ou doit-on prendre le risque pour éviter cela de lui injecter du sang Rh positif plus facile à obtenir mais en courant le risque de déclencher chez lui une immunisation ultérieure anti-Rh ? Tout ceci est affaire de conscience et surtout d'appréciation du risque immédiat. Si la transfusion est décidée, il sera préférable d'utiliser d'emblée le sang Rhesus positif ; si le malade a encore besoin de sang dans les jours à venir, il sera préférable de continuer à lui injecter du sang Rh positif, le risque d'immunisation n'étant pas augmenté, la masse antigénique au contraire étant susceptible de créer un état de tolérance immunitaire. Par contre, il sera indispensable de pratiquer, dans les mois à venir, chez ce malade, des recherches d'anticorps irréguliers afin de rechercher et d'identifier ces derniers, pour que, leur existence étant connue, les transfusions ultérieures en tiennent compte.

6° - LA TRANSFUSION SANGUINE EN URGENCE

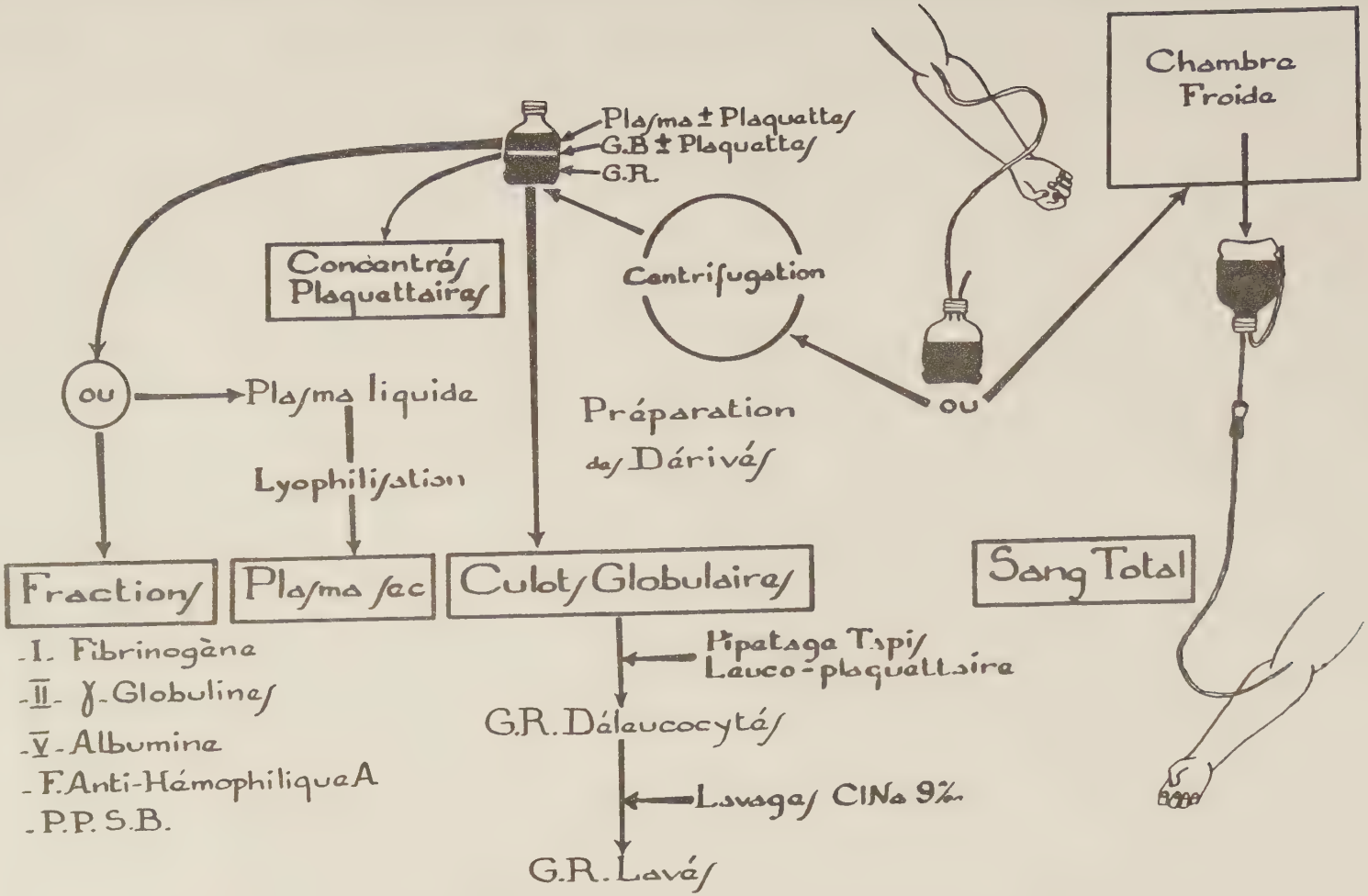
Plus que jamais, la transfusion en urgence, va poser des problèmes de conscience au transfuseur. En effet, lorsque le malade ne sera pas groupé, mais que son état nécessitera l'injection de sang sans aucun retard, s'il dispose de sang d'un donneur O Rh négatif non immunisé, la transfusion pourra avoir lieu sans danger en

attendant le sang isogroupe. Mais le sang d'un tel groupe n'est pas toujours disponible immédiatement. Le transfuseur devra-t-il utiliser du sang O Rh positif avec les risques que l'on connaît ou attendre le résultat du groupage et le sang isogroupe, en faisant courir à son malade un risque de mort par hémorragie cataclysmique ? Seul le transfuseur peut en conscience prendre la décision en fonction de l'état du malade. Cependant, si un accident survient, il est bien évident que l'on ne saurait lui reprocher d'avoir pris un tel risque.

De même, si le résultat du groupage montre la présence d'un anticorps irrégulier, en urgence il ne sera pas matériellement possible de déterminer sa spécificité et le transfuseur devra se contenter de demander une épreuve de compatibilité directe complète au laboratoire, remettant à plus tard l'identification.

Ainsi, nous venons de le voir, il est des cas où la transfusion de sang est simple et ne devrait pas être dangereuse ; par contre, parfois elle est plus délicate et le transfuseur devra savoir s'entourer de toutes les précautions dont il dispose : la recherche d'agglutinines irrégulières, l'épreuve de compatibilité directe complète au laboratoire ou ultime au lit du malade en font partie.

Si malgré cela un accident survient, la responsabilité morale et légale du transfuseur sera légère ; dans le cas contraire il sera difficile de lui pardonner de ne pas avoir su les utiliser.


Chambre Froide
Plasma ± Plaquettes
G.B ± Plaquettes
G.R.
Concentrés Plaquettaires
Centrifugation
ou
Plasma liquide
Lyophilisation
Préparation des Dérivés
ou
Fractions
Plasma sec
Culots Globulaires
Sang Total
-I. Fibrinogène
-II- γ-Globulines
-V- Albumine
- F. Anti-Hémophilique A
- P.P.S.B.
Pipetage Tapis Leuco-plaquettaire
G.R. Déleucocytés
Lavage CINa 9‰
G.R. Lavés

IIIème PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous rapportons ici quelques observations d'accidents de transfusion sanguine ayant des caractères quelque peu exceptionnels ; leur description présente l'intérêt d'attirer l'attention sur des points particuliers. Nous n'avons pas voulu retenir celles de nos observations dont la succession d'événements correspond aux descriptions classiques dont l'étude a été envisagée dans les chapitre précédents.

OBSERVATION n° 1

Monsieur Ag... Antoine, de groupe O Rh + devait subir une intervention chirurgicale ; une transfusion était envisagée et un flacon de sang O Rh + a été délivré. L'anesthésiste pratique avant la transfusion sanguine une épreuve de compatibilité directe qui se révèle positive.

Les contrôles effectués au Centre de Transfusion Sanguine montrent que le donneur appartenait en fait à un sous-groupe très faible de A : le sous-groupe Ax ou A4. De ce fait, les hématies du donneur ne sont agglutinées que par quelques rares anticorps anti-A particulièrement puissants et provenant de sujet O. Par contre le sérum de sujet Ax présente, comme nous l'avons vu, un anticorps irrégulier anti-A_1 qui, associé à un anti-B régulier, donne lors de l'épreuve de Simonin les réactions d'un sérum de groupe O classique. Il avait donc été faussement étiqueté O.

L'agglutination observée lors de l'épreuve de compatibilité était facilement expliquée par la présence dans le sérum du receveur d'un anticorps anti-A présentant des caractères hyper-immuns très nets (titre élevé, thermostabilité, etc...)

La transfusion n'a pas eu lieu mais l'on peut penser que si elle avait été faite l'accident hémolytique aurait pu être mineur. C'est en effet ce qui s'est produit dans un cas très superposable où l'épreuve de compatibilité directe n'avait pas été réalisée.

Mais cela souligne l'intérêt et l'efficacité du dernier contrôle de l'anesthésiste au moment de la transfusion.

OBSERVATION nº 2

Madame G... Marie-Thérèse, possède une carte de groupage établie dans un Laboratoire d'Analyses Médicales, mentionnant qu'elle était de groupe A Rh +. Elle reçoit 2 flacons de sang A Rh + en période pré-opératoire et 3 flacons de sang de même groupe dans la phase post-opératoire. Un ictère apparaît dans les jours suivant l'intervention : dans le cadre du bilan étiologique de cet ictère, une recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaires est demandée trois jours après les transfusions.

L'examen pratiqué au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse devait révéler une double population érythrocytaire : l'une A, l'autre B. Ceci imposait donc un contrôle du groupe de la receveuse. Celle-ci appartenait en effet au groupe B. Par conséquent le groupe porté sur sa carte était donc erroné. Bien que le sérum de la malade ait été fortement coloré en brun il ne semble pas y avoir eu d'hémoglobinurie ni de période anurique ; dans tous les cas, des signes cliniques de choc n'ont pas été relevés.

La malade quittait le service quelques jours après en excellent état, son anémie ayant été corrigée par des transfusions de sang compatible.

Cette observation montre que dans certains cas du sang incompatible administré en quantité importante peut être bien toléré. Il n'est pas interdit de penser que la malade a bénéficié du fait que les deux premiers flacons ont été injectés sous anesthésie générale, ce qui aurait masqué les signes de choc et permis une saturation temporaire des anticorps. Cette saturation expliquerait alors la discrétion des signes cliniques observés lors des transfusions ultérieures.

OBSERVATION n° 3 *

Mademoiselle CAZ... Marie, 57 ans, subit le 21 Mars 1970 une laparotomie lombaire exploratrice motivée par des antécédents d'"hématuries" d'étiologie inconnue. Pendant l'intervention, elle reçoit deux flacons de sang total isogroupe que l'on vient de sortir de la chambre froide. Dans les suites opératoires, outre une hémoglobinurie fébrile, on note une crise de déglobulisation progressive accompagnée d'hyper-bilirubinémie et d'hyper-réticulocytose : le chiffre des hématies de 3 900 000 par mm3 avant l'intervention tombe à 2 700 000 une semaine après, puis se maintient aux environs de 2 500 000 pendant une dizaine de jours, motivant la consultation d'un hématologiste le 1 Avril 1970.

Le diagnostic étiologique est alors posé sur les données biologiques suivantes :

- Auto-hémolyse à 37° C : normale,
- pas d'hémolysines froides,
- pas d'hémolysines chaudes,
- pas d'hémolysines acides,
- test de CROSBY négatif,
- présence d'une hémolysine biphasique type DONATH-LANDSTEINER de titre 1/4 sur globules rouges traités par la papaïne,
- hématies revêtues à + 4° C, d'anticorps de type gamma-G, complément,
- taux du complément : 139 % (dosage immunologique par diffusion en gélose du composant C'3 et C'4 (Beta 1 Ac) du complément,
- bilirubine normale (totale : 7 mg ‰, libre : 4 mg ‰, conjuguée : 3 mg‰)
- phénotype érythrocytaire : C c D Ee, N ss, P_1, Kell négatif, Le (a- b +), Fy (a+ b+), Jk (a+ b+), $\underline{Tj}^{a+}$,
- sérologie négative (réactions de Kline et Kolmer négatives)

* **Anémie Hémolytique à hémolysines biphasiques déclenchée par une transfusion de sang froid**

R. BIERMÉ, Y. MARTY, J. PRIS

Revue Française de Transfusion (à paraitre)

L'interrogatoire précise en outre que depuis 18 mois la malade présentait très probablement en réalité des crises d'hémoglobinurie, précédées de frissons lors de l'exposition au froid.

Le contexte clinique, biologique et anamnestique permet de rattacher cette anémie hémolytique post-opératoire à la transfusion de sang froid (800 ml) : le refroidissement du sang circulant a favorisé la fixation de l'hémolysine biphasique dont l'action hémolytique s'est fait sentir au fur et à mesure du réchauffement de la masse sanguine du malade (hématies $T j^{a+}$).

L'évolution ultérieure devait confirmer cette hypothèse : restauration spontanée et progressive du chiffre des hématies dans les semaines suivantes, absence d'autre crise hémolytique malgré la persistance des hémolysines biphasiques, sous réserve d'un mode de vie excluant l'exposition au froid.

OBSERVATION n° 4

Madame B... Marie, âgée de 81 ans, est opérée pour mise en place d'une prothèse de Moore. L'état général est bon et le bilan pré-opératoire satisfaisant pour l'âge. L'intervention se déroule sans incident. Une transfusion d'un flacon de sang B Rh positif est pratiqué durant l'opération et parfaitement supportée (la malade étant de groupe B Rh positif, la R. A. I. négative).

Les suites immédiates de l'opération se déroulent normalement. Le lendemain devant les pertes sanguines constatées par le drain de Redon mis en place ; une deuxième transfusion est décidée. Dix minutes environ après le début de la transfusion (30 ml de sang environ ayant été passés) la malade présente des frissons importants ; la tension chute modéremment à 15/8 (17/10, habituellement), et le pouls s'accélère passant de 80 à 140 pulsations/minute. Un cardiologue appelé en consultation élimine la possibilité d'un choc cardiogénique ; le traitement institué (Hydrocortisone, Aramine, Néosynéphrine, Cédilanide) n'entraînant aucune amélioration, la possibilité d'un choc transfusionnel est envisagée et le flacon mis en cause renvoyé au Centre de Transfusion. Le laboratoire répond que le sang et la malade sont bien du même groupe sanguin : B Rh positif mais que le flacon de sang est entièrement hémolysé. La malade est alors transférée dans un Service de soins intensifs.

A son arrivée, la tension est à 9, 5/6, le pouls à 90/mn, la diurèse horaire est nulle (5 ml/heure environ). Immédiatement, deux flacons de sang B Rh positif après épreuve de compatibilité directe sont transfusés, et une réhydratation à base de solutions macromoléculaires et d'Hydergine à hautes doses est instituée. La malade est toujours anurique ; les injections prudentes d'acide étacrynique augmentent peu la diurèse horaire (700 ml pour les 24 h).

Trois jours après, trois flacons de concentrés globulaires sont transfusés, la rehydratation se poursuit sous contrôle de la pression veineuse centrale. Des injections successives de mannitol à 25 % entraînent une diurèse de 1 500 ml pour les 24 h, mais l'urée sanguine est à 1, 20 g/litre.

Le 5ème jour, l'état général est bon, la tension est à 16/9, le pouls à 80/mn, mais l'urée sanguine se maintient à 1 g/litre.

Dans les jours qui suivent, la diurèse se maintient aux environ de 2 l/24 h et l'urée sanguine baisse rapidement. La malade quitte le service au bout de 7 jours pour poursuivre sa convalescence dans son entourage familial.

Restait à élucider l'origine de l'accident.

La compatibilité était parfaite.

Il n'y avait pas d'anticorps irréguliers.

Comme le flacon de sang avait été délivré le matin même, que son état avait été vérifié macroscopiquement et que, par ailleurs, il avait été conservé jusqu'au moment de la transfusion sanguine dans des conditions normales, on pouvait logiquement penser à une hémolyse d'origine bactérienne, le germe ayant pu être inoculé, soit au moment du prélèvement (mais incapable de se développer à 4°), soit au moment de la mise en place de l'appareil à perfusion.

Les autres flacons prélevés lors de la même séance et conservés dans les mêmes conditions que le flacon incriminé paraissaient également macroscopiquement normaux. Un contrôle bactériologique devait cependant révéler dans 2 d'entre eux l'existence d'un même germe que celui qui avait été identifié dans le flacon injecté, germe présent dans une infection periunguéale de la préleveuse. Placés à la température ambiante, ces 2 flacons devaient à leur tour montrer des signes évidents d'hémolyse.

On peut donc en conclure que le germe inoculé au moment du prélèvement n'avait pu se développer et exercer son activité hémolytique à 4 °, mais que dès que le flacon avait été placé à une température favorable à sa multiplication, l'hémolyse se produisait.

Il nous paraît important d'attirer l'attention sur le fait que parmi les flacons examinés, les deux seuls présentant l'hémolyse étaient aussi du groupe B.

Un travail est actuellement en cours pour tenter de savoir s'il existe réellement une plus grande sensibilité des érytrocytes B à ce germe, car nous ne pensons pas en effet qu'il puisse s'agir là d'une constatation fortuite.

OBSERVATION n° 5

Madame OL... Concepción, présente une anémie très importante, consécutive à un accouchement. Elle est porteuse d'une carte de groupe sanguin B Rh +.

L'anesthésiste pratique 3 transfusions sanguines (le jour même, une autre trois jours après, et deux autres 4 jours après), précédées chaque fois d'une épreuve de compatibilité directe qui s'était révélée négative. Les transfusions sont très bien supportées, mais l'anémie de la malade n'est pas restaurée. En effet, 10 jours après le bilan hématimétrique donne les résultats suivants :

- Hématocrite : 18, 8 %
- hémoglobine : 6, 39 %
- globules rouges : 2 230 000
- réticulocytes : 120 000
- globules blancs : 11 500
- volume moyen cellulaire : 84 $\mu 3$
- taux globulaire moyen hémoglobinurique : 27, 1 $\mu\mu g$
- concentration globulaire hémoglobinurique : 32, 2 %

Le dosage de la Bilirubine, par la technique de Jendrassik, montrait :

- Bilirubine totale : 0, 4 mg pour 100 ml
- bilirubine directe : 0, 3 mg pour 100 ml
- bilirubine indirecte : 0, 1 mg pour 100 ml

Une recherche d'auto-anticorps et d'auto-hémolysines est alors envisagée pour déceler une éventuelle étiologie hémolytique.

Au cours de ces examens qui se révèlent négatifs, on découvre que cette malade est en fait du groupe O et non du groupe B et que son anticorps anti-B était de titre 16 000, avec une hémolysine anti-B de titre 16.

L'épreuve de compatibilité directe refaite au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse, montre une hémolyse totale si la concentration globulaire est faible ou négative, si la concentration globulaire est forte on conçoit donc que les épreuves de compatibilité directe aient paru négatives.

Par contre, le sérum de la malade dilué au 1/20 donne avec les échantillons de sang transfusé une épreuve de compatibilité directe positive.

Dans ce cas particulier, il semble donc qu'un phénomène de zone se soit opposé, aussi bien sur plaque que dans le système vasculaire de la malade à l'agglutination des globules rouges transfusés, sans toutefois les protéger contre une hémolyse puisqu'on ne retrouve pas de double population d'hématies. C'est une démonstration inattendue du parallélisme des réactions in vivo et in vitro.

On peut également penser que l'agglutination globulaire joue un rôle plus grand que l'hémolyse elle même dans la génèse des chocs habituels.

Du point de vue pratique, cette observation attire l'attention sur la nécessité de réaliser l'épreuve de compatibilité directe avec une faible concentration globulaire et de s'attacher à différencier sur plaque les réactions de négativité et d'hémolyse qui peuvent les simuler.

OBSERVATION nº 6

Monsieur B... Claude, porteur d'une tumeur maligne avec métastases osseuses multiples, est groupé en Mars 1968, O Rh +, dans un laboratoire d'Analyses Médicales.

Au vu de ce résultat et devant une anémie grave, on transfuse des flacons de sang O Rh+.

En Juillet 1968, il entre dans un autre établissement qui demande un nouveau groupage au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse. Celui-ci trouve un groupe O Rh - mais réclame un échantillon de sang supplémentaire pour identifier les anticorps irréguliers découverts dans son sérum. Cet échantillon n'est jamais envoyé.

Puis le malade se rend dans un troisième établissement ou un nouveau groupage effectué par un Laboratoire privé, différent du premier, le catalogue O Rh + à nouveau, et il reçoit 2 flacons de sang O Rh +. Ceux-ci sont mal supportés, l'anémie à 2 700 000 globules rouges n'est pas corrigée et le malade est envoyé quelques jours plus tard dans un quatrième établissement qui redemande au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse un bilan immunologique. Le malade y est retrouvé O Rh -, ses globules sont revêtus d'un auto-anticorps de type γG expliquant en partie son anémie, mais son sérum renferme un allo-anticorps d'immunisation transfusionnelle de spécificité anti-D dont le titre dépasse 100 000. On conçoit que les transfusions de sang O Rh + aient été inefficaces et mal supportées.

De cette observation, l'on peut retenir 2 faits :

1) - Il est facile d'étiqueter faussement Rh positif un sujet atteint d'anémie hémolytique par auto-anticorps chauds dont les hématies s'auto-agglutinent à 37°, si l'on n'utilise pas de façon systématique un témoin en milieu albumineux lors de la détermination du facteur Rhesus sur lame, le risque d'erreur est donc très fort.

2) - Des titres très élevés d'anticorps non agglutinants et agissant par hémolyse extravasculaire peuvent ne pas engendrer d'accidents de transfusion spéculaires comme le feraient des anticorps anti-A, anti-B par exemple, de titre 1 000 fois moins élevé. Il convient donc de suspecter et de rechercher systématiquement de tels anticorps chez les sujets atteints d'anémies hémolytiques par auto-anticorps.

CONCLUSIONS

Les accidents immunologiques de la transfusion sanguine sont, les uns graves mais heureusement de moins en moins fréquents, et toujours évitables lorsque les précautions nécessaires sont prises ; les autres plus fréquents et relativement bénins quoique souvent fort désagréables pour le malade.

Dans la première catégorie, les étiologies habituelles sont les erreurs de groupes A B O, et les accidents dus à des anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sérum du receveur. Les premiers ne devraient plus se produire à l'heure actuelle, compte-tenu des précautions que l'on sait maintenant être indispensables : double détermination du groupe sanguin, épreuve de compatibilité directe au lit du malade. Les commettre constituerait une faute grave. Les autres devraient devenir de plus en plus rares par la pratique généralisée d'une recherche d'anticorps irréguliers systématique à l'occasion de toute détermination de groupe sanguin, et par le renouvellement de cette recherche de façon périodique chez les polytransfusés : on peut ainsi injecter au malade sans danger un sang rigoureusement compatible.

Dans la deuxième catégorie, l'on peut essentiellement classer les accidents dus aux anticorps anti-leuco-plaquettaires d'une part, et aux anti- A de l'autre. Les premiers pourraient être évités par des recherches systématiques d'anticorps anti-leuco-plaquettaires chez les polytransfusés ou les multipares devant subir une transfusion sanguine. Une telle recherche est cependant onéreuse et il ne paraît peut-être pas justifié de la mettre en oeuvre systématiquement dans tous les cas, les incidents provoqués par ces anticorps étant le plus souvent bénins. On pourrait la réserver aux malades ayant présenté des signes d'intolérance lors d'une transfusion antérieure. Dans l'impossibilité où l'on sera de trouver du sang compatible, on injectera alors des culots globulaires déleucocytés. Les seconds pourraient être également évités par une recherche systématique des anticorps anti-Ig-A, mais celle-ci est encore plus difficile que celle des anticorps anti-leucocytaires et anti-plaquettaires. Aussi ne doit-on logiquement la réserver qu'aux malades ayant présenté au cours d'une transfusion des signes cliniques évocateurs que nous avons décrits. Compte-tenu du petit nombre d'accidents mortels qui ont été signalés, il serait dangereux en effet de négliger les premières réactions observées et de ne pas prendre les précautions qui s'imposent pour les suivantes : les transfusions de culots globulaires lavés seront mieux tolérés.

Il est bien évident qu'une transfusion isogroupe réalisée dans les conditions idéales que nous venons de signaler n'est pas toujours possible, nous l'avons vu. Il est des groupes rares, des cas d'urgence, des malades chez lesquels existe un anticorps actif sur toutes les variétés de globules testés. Dans tous ces cas le médecin devra en conscience apprécier les risques que fait courir au malade la transfusion effectuée dans des conditions qu'il sait ne pas être parfaites et les mettre en balance avec ceux qui lui ferait courir l'abstention. Il devra savoir alors prendre ses responsabilités et si les indications sont indiscutables, il sera difficile de lui reprocher en cas d'accident d'avoir tout tenté pour sauver son malade.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 3 Juin 1971

Le Président de l'Université
Paul Sabatier

Le Président du Jury
Professeur L. LARENG

ANNEXES

ANNEXE 1

ERREURS DE GROUPE

dépistées au

CENTRE RÉGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE, D'HÉMATOLOGIE ET DE GÉNÉTIQUE HUMAINE DE TOULOUSE

de 1965 à 1971

I - ECHANGES DE TUBE AU MOMENT DU PRELEVEMENT

- a) couples	10
- b) mère, nouveau-né (cordons)	2
- c) malades même service	52
- d) jumeaux	10

II - CAUSES INCONNUES	33
III - ERREURS D'ETIQUETAGE AU PRELEVEMENT	47
TOTAL	154

Comme nous l'avons vu dans la Première Partie, les échanges de tubes au moment du prélèvement représentent la cause la plus fréquente d'erreur de groupage.

Elle est liée à un manque de soins dans l'identification du sujet prélevé et en particulier au fait que l'étiquetage des tubes n'a pas été fait au fur et à mesure pour chaque prélèvement, mais simultanément pour 2 ou plusieurs personnes.

Le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse a pu déceler cette catégorie d'erreurs lors du groupage ultérieur de l'une des personnes entre lesquelles l'échange avait été réalisé.

Dans 33 autres cas, nous avons, en regroupant un sujet, trouvé un groupe différent de celui qui était porté sur une carte établie antérieurement. Mais il ne nous a pas été possible d'en déceler la cause.

Enfin, dans 47 cas, le Laboratoire du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Toulouse a reçu des tubes dont l'étiquette portait un nom ou un prénom différent de ceux indiqués sur la fiche d'accompagnement, ou bien deux tubes portant le même nom mais de groupes différents. Dans ce cas, l'erreur n'a pas eu lieu puisque l'anomalie a été immédiatement constatée et le Laboratoire a demandé un nouveau prélèvement permettant d'effectuer un groupage sur des échantillons de sang présentant toutes les garanties requises.

Nous citons simplement cette statistique du Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique Humaine de Toulouse, pour montrer avec quelle fréquence les erreurs d'identification sont commises au moment du prélèvement ; on n'insistera jamais assez sur ce point.

ANNEXE 2

CIRCULAIRE Nº 84 du 15.12.65

relative à la prévention des accidents transfusionnels

ÉMANANT DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (Dr. P. ROBIN)

INSTRUCTIONS
sur la pratique de la détermination des groupes sanguins
en vue de la prévention des accidents transfusionnels

Si les accidents transfusionnels présentent un caractère exceptionnel eu égard au nombre très élevé des transfusions effectuées chaque année, il ne s'en avère pas moins indispensable de tout mettre en oeuvre pour chercher à réduire au maximum leur fréquence.

Ces accidents relèvent parfois de fautes de technique, mais plus souvent d'erreurs d'étiquetage de flacons et tubes contenant les prélèvements, ou d'une transcription erronnée des résultats des groupages ou encore d'une confusion de flacons par le transfuseur.

L'observation des recommandations suivantes mises au point, après consultation des autorités techniques les plus compétentes, doit permettre de renforcer la sécurité des actes transfusionnels.

Seront successivement précisées les modalités selon lesquelles, il est préconisé d'effectuer :

- le prélèvement en vue du groupage ;
- le groupage A B O, Rh standard ;
- la transcription des résultats ;
- la vérification prétransfusionnelle.

Prélèvements en vue du groupage

Dans toute la mesure du possible, le prélèvement doit être effectué par les soins du laboratoire qui pratiquera le groupage.

Le flacon ou le tube contenant le prélèvement sera muni d'une ETIQUETTE.

Sur celle-ci, seront portées les indications suivantes concernant le sujet chez qui le prélèvement a été pratiqué :

- nom, prénoms (et s'il s'agit d'une femme mariée, nom de jeune fille) ;
- sexe ;
- date et lieu de naissance ;
- domicile ;
- date du prélèvement.

De graves accidents étant survenus par suite d'erreurs d'étiquetage, on ne saurait trop recommander de vérifier la correspondance des indications figurant sur l'étiquette, avec l'identité du sujet qui a fait l'objet du prélèvement.

Si l'on prélève du sang à PLUSIEURS personnes, comme c'est souvent le cas en milieu hospitalier, les étiquettes ne doivent jamais être fixées d'avance sur les flacons ou les tubes. C'est immédiatement après chaque prélèvement que l'étiquette doit être remplie (en interrogeant l'intéressé sur son identité et non pas seulement en se fiant à une pièce du dossier présenté), puis placée sur le flacon ou le tube.

Dans le cas où le prélèvement est adressé au laboratoire, il conviendra de joindre au flacon étiqueté, une fiche d'ACCOMPAGNEMENT sur laquelle figureront, outre les mentions déjà portées sur l'étiquette :

- la nature de l'examen demandé ;
- le nom, l'adresse, la qualité et la signature de la personne ayant effectué le prélèvement ;
- s'il y a lieu, des renseignement cliniques succincts : les ictères, les hémorragies, les anémies, les maladies par auto-anticorps ou autres affections hématologiques sont à signaler en raison de leurs répercussions sur les épreuves utilisées.

Si le malade a déjà reçu des transfusions, il y a intérêt à l'indiquer en rappelant si possible leurs dates.

DÉTERMINATION DU GROUPE DANS LES SYSTEMES A B O ET Rh STANDARD

Il est recommandé d'effectuer cette détermination dans les conditions suivantes :

Pour le système A B O,
par deux épreuves :

- a) L'EPREUVE DE BETH-VINCENT :

Mise en évidence des antigènes globulaires au moyen des sérums tests anti-A, anti-B et anti-A + anti-B. Ces sérums tets doivent être CONSERVES AU REFRIGERATEUR ET NE SERONT PAS UTILISES AU-DELA DE LEUR DATE LIMITE D'ACTIVITE. Cette activité sera contrôlée périodiquement au moyen d'échantillons d'hématies de groupes connus A et B. Il s'agit d'une recommandation essentielle notamment pour les établissements dont l'activité en matière de groupage est limitée, des erreurs pouvant en effet résulter de l'emploi de sérums tests conservés dans de mauvaises conditions ou utilisées après leur date de péremption ;

- b) L'EPREUVE DE SIMONIN :

Recherche des agglutinines anti-A et anti-B, dont les résultats viennent confirmer ceux de l'épreuve précédente. On effectue cette réaction en mélangeant le sérum du sujet examiné avec des globules rouges de groupes connus A et B. Ces globules rouges de contrôle doivent être conservés à 4° C, en récipient stérile, dans un milieu approprié au maintien de leur qualité et non dans l'eau physiologique.

Un premier technicien exécute ces deux épreuves, un autre technicien effectue parallèlement une caractérisation par la méthode de Beth-Vincent avec une autre série de sérums tests.

Pour ces deux épreuves, il faut éviter une concentration trop élevée des globules rouges dans le mélange globules et sérum.

Pour le système Rh standard ,
au moyen de deux anti-sérums différents dont un anti-D pur, par deux techniciens. Lorsque les déterminations sont faites sur plaques (à 40°C), il est indispensable d'utiliser des globules rouges à forte concentration (30 à 50 %).

Rappelons que l'on doit désigner par Rh + les sujets dont les globules rouges sont agglutinés par le SERUM ANTI-D PUR et par Rh - ceux dont les globules ne le sont pas.

Il convient de souligner que les résultats du groupage ne pourront être considérés comme définitifs qu'après une SECONDE DETERMINATION pratiquée ultérieurement à partir d'un NOUVEAU PRELEVEMENT et selon l'ensemble des modalités indiquées ci-dessus.

TRANSCRIPTION DES RÉSULTATS

On apportera le plus grand soin à l'exactitude de la transcription des résultats de la détermination des groupes, d'une part sur les registres de l'établissement qui a pratiqué les examens et, d'autre part, sur les documents délivrés aux intéressés. Cette responsabilité devra être confiée à deux personnes, l'une contrôlant l'autre.

Il importera qu'elles veillent à ce que les résultats consignés soient bien ceux obtenus à partir du prélèvement de la personne dont l'identité figure sur le document. Plusieurs accidents survenus se sont, en effet, révélés avoir pour origine une erreur de transcription sur la carte de groupage, de l'identité du sujet.

ÉTABLISSEMENT ET DÉLIVRANCE DES CARTES DE GROUPE SANGUIN

Les garanties les plus rigoureuses devront être recherchées dans l'établissement de ces documents dont la présentation et les conditions de délivrance feront l'objet d'instructions complémentaires.

D'ores et déjà il convient de rappeler l'attention particulière qui doit être portée à la transcription sur ces cartes, des résultats dès examens et de préciser que seules pourront être considérées comme valables, celles comportant la mention des deux déterminations dont la nécessité a été indiquée ci-dessus.

VÉRIFICATION PRETRANSFUSIONNELLE

Il est bien évident que le but essentiel de la connaissance des groupes sanguins est de permettre, le cas échéant, la mise en oeuvre d'une transfusion sanguine.

Pour éviter les conséquences d'éventuelles erreurs de groupage ou d'identification du malade ou d'attribution du sang, on ne saurait trop insister sur l'importance du CONTROLE PRETRANSFUSIONNEL ULTIME, c'est à dire réalisé par le transfuseur, auprès du malade, immédiatement avant le début de la transfusion. Sauf en cas d'extrême urgence, ce contrôle doit être systématique. Il peut être pratiqué au lit du malade, selon l'une ou l'autre des deux techniques suivantes :

- contrôle des groupes du receveur et du sang qui lui est destiné au moyen de la méthode de Beth-Vincent en utilisant :

1° Pour le contrôle du sang du flacon les premières gouttes sortant du dispositif transfusionnel ;

2° Pour le contrôle du sang du receveur, soit les premières gouttes sortant de l'aiguille intraveineuse, soit du sang prélevé par piqûre du doigt ou de l'oreille ;

- contrôle direct de la compatibilité en mettant en présence du sérum ou du plasma du malade avec le sang à transfuser.

Il est important de remarquer que ces épreuves ne permettent de DEPISTER que des INCOMPATIBILITES A B O. Aussi surtout dans le cas de transfusions répétées, un examen plus complet est-il nécessaire en vue de dépister l'apparition d'éventuels anticorps incomplets irréguliers. Cet examen ne peut être effectué qu'au laboratoire auquel un prélèvement de sang du malade doit être adressé. Il ne dispense pas du contrôle prétransfusionnel qui constitue une ultime précaution.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AHRONS (S.), KISSMEYER-NIELSEN (F.)
Serological investigations of 1 358 transfusion reactions in 74 000 transfusions
Danish Medical Bul. 15, 9, 1968, 259

2 - ANDRE (R.)
Conduite à tenir en face d'un accident de groupe lors d'une transfusion sanguine
Revue du Praticien, 12, 18, 1962, 2011

3 - ANDRE (R.), REVIRON (J.)
Incidents et accidents dus au sang et aux dérivés du sang
Revue du Praticien, 11, 22, 1961, 2221

4 - ANDRE (R.), REVIRON (J.)
Les accidents de la transfusion sanguine
La Semaine des Hôpitaux, 39, 56, 1963, 2719

5 - ANDRE (R.), DREYFUS (B.), SALMON (Ch.)
Incidents et accidents de la transfusion sanguine
Masson et Cie, Editeurs, Paris 1956

6 - ANDRE (R.), DUHAMEL (G.), COMBRISSON-LE-BOLLOC'H (A.)
Réactions hémodynamiques provoquées par les transfusions sanguines
Transfusion, 8, 1, 1965, 197, (sup. au n° 1)

7 - ANDRE (R.), SALMON (Ch.), CREGUT (R.), REVIRON (J.)
Accidents hémolytiques de transfusion, liés à la présence.d'iso-anticorps "naturels" en dehors du système ABO
Transfusion, 5, 2, 1962, 111

8 - BAKER (S. L.), DODDS (E. S.)
Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin
Brit. J. Exper. Path., 6, 1925, 247

9 - BAKER (R. J.), MOINICHEN (S. L.), NYTHUS (B. S.)
Transfusion reaction. A reappraisal of surgical incidence and significance
An. Surg., 169, 5, 1969, 684

10 - BATTAGLINI (P.), BRIDONNEAU (C.)
Dépistage des anticorps anti-plaquettaires : étude sur 15 000 sérums
VIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, La Baule, 10 - 14 Juin 1968

11 - BENEZECH (F.)
A propos d'un cas navrant d'erreur de groupage. Introduction à la discussion quant à la responsabilité légale du transfuseur
Anesth., Anal., Réan., 23, 1, 1966, 95

12 - BERNARD (J.), RUFFIE (J.)
Hematologie géographique. I - Ecologie humaine. Caractères héréditaires du sang
Masson et Cie, Editeurs, Paris 1966

13 - BIERME (R.), DUCOS (J.), RUFFIE (J.)
La enfermedad hemolitica perinatal debida a la immunizacion materno por los A y B
Sangre, 3, 1958, 205

14 - BLUMBERG
A "new" antigen in leukemia sera
J. A. M. A., 191, 15 Février 1965, 541

15 - BOULAY (J.)
Analyse de quelques cas de réactions transfusionnelles
La Presse Médicale, 76, 7, 1968, 311

16 - BUCHBORN (E.), SCHULZ (E.), ZACH (J.)
Indikationen und kontraindikationen zur bluttransfusion in der inneren medizin
Internist, 10, 1969

17 - CADERAS De KERLEAU (J.), DURAND (G.), VIALA (J. L.), VERGUES (J.)
Fibrinolyse d'origine transfusionnelle
Bull. Soc. Gyn. Obstét., 20, 3, 1968, 302

18 - CADY (J.)
Les accidents hémorragiques des transfusions massives. Rôle du choc et du syndrôme de défibrination par coagulation intravasculaire
Sem. Thérapeutique, 42, 5, 1966, 302

19 - CAGNARD (J. P.)
Facteurs d'erreurs depuis le prélèvement du tube destiné aux analyses jusqu'à l'injection du flacon de sang au malade
Transfusion, 8, 3, 1965, 209

20 - CAZAL (M. P.)
La prévention des accidents transfusionnels par incompatibilité sanguine et les problèmes qu'elle pose
Montpellier Médical, 55, 5, 1960, 357

21 - CHABRIER (J.)
Les accidents par incompatibilité sanguine foeto-maternelle de type ABO
La Revue du Praticien, 15, 27, 1965, 3550

22 - CHATAING (B.)
Les complications non immunologiques de la transfusion
Cahiers Méd. Lyonnais, 44, 14, 1968, 1459

23 - CHATAING (B.), REVOL (L.), DENHAUT (G.)
Expérience Lyonnaise de transfusions de plaquettes
VIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, La Baule, 10 - 14 Juin 1968

24 - CHEVALLIER (J.), DURAND (M.)
Etude sur l'épidémiologie de l'hépatite virale transfusionnelle dans la région parisienne de 1960 à 1966
La Presse Médicale, 75, 8, 1967, 385

25 - COLOMBANI (J.), COLOMBANI (M.), ELIAS (A.), HUCHET (J.), DAUSSET (J.)
Allo-immunisation foeto-maternelle anti-leuco-plaquettaires
VIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, La Baule, 10 - 14 Juin 1968

26 - CORCORAN (A. C.), PAGE (I. H.)
Renal damage from ferroheme pigments myoglobine, hemoglobin, hematin
Texas Rap. Biol. and Med., 3, 1945, 528

27 - CUTBUSH (M.), MOLLISON (P. L.)
Relation between characteristics of blood group antibodies "in vitro" and associated patterns of red-cell destruction "in vivo"
Brit. J. Haematol., 4, 1958, 115

28 - DAUSSET (J.)
Immuno-hématologie biologique et clinique
Flammarion Editeur, Paris 1956

29 - DREYFUS (B.), BERNARD (J.), DORMONT (J.), FUNCK-BRENTANO (J. L.), PEQUIGNOT (H.), SALMON (Ch.)
Conduite à tenir dans les premières heures d'un accident transfusionnel
Presse Médicale, 70, 24, 1962, 1213

30 - DUCOS (J.)
La transfusion sans danger
Toulouse Médical, 62, 9, 1961, 747

31 - DUCOS (J.)
Précautions à prendre pour éviter les accidents immunologiques de la transfusion sanguine
Concours Médical, 7, 1960

32 - DUCOS (J.)
Immunologie des leucocytes et des plaquettes. Etat actuel de la question
Toulouse Médical, 62, 9, 1961, 701

33 - DUCOS (J.), BIERME (R.)
A propos de l'épreuve de compatibilité directe
Transfusion, 3, 2, 1960, 2

34 - DUCOS (J.), BIERME (R.)
L'épreuve de compatibilité directe en pratique transfusionnelle
Toulouse Médical, 1, janvier 1952

35 - DUCOS (J.), BIERME (R.), MONTALEGRE (J.), MARTY (Y.), OHAYON (E.)
Comment éviter les accidents de transfusion liés à l'injection de sang incompatible
Anesth. Anal. Réanim., 23, 1, 1966, 35

36 - DUCOS (J.), MARTY (Y.)
A propos des techniques de détermination des anticorps sériques anti-érythrocytaires
Revue de Médecine de Toulouse, 5, 5, 1969, 429

37 - DUCOS (J.), MARTY (Y.)
Intérêt et résultats de la recherche systématique des anticorps irréguliers à l'occasion de toute détermination de groupe sanguin
Transfusion, 7, 4, 1964, 357

38 - DUCOS (J.), MARTY (Y.), OHAYON (E.)
Technique et détermination du titre des anticorps du système ABO
Transfusion, 8, 4, 1965, 311

39 - DUCOS (J.), RUFFIE (J.), MARTY (Y.), VARSI (M.)
Résultats de onze années de dépistage systématique des anticorps irréguliers
III e Congrès National de Transfusion Sanguine, Lyon 1960

40 - DUCOS (J.), VERGNES (H.), COLOMBIES (P.)
Difficultés de détermination du facteur Rhesus chez les malades traités par l'EB 25. Etude immunologique
Anesth. Anal. Réanim., 21, 4, 1964, 527

41 - DUCOS (J.), VERGNES (H.), COLOMBIES (P.), QUILICI (J.C.)
Technique de l'épreuve de compatibilité directe
Toulouse Médical, 65, 8, 1964, 1003

42 - DUCOS (J.), VERGNES (H.), COLOMBIES (P.)
Une cause d'erreur dans la détermination du Facteur Rh : la perfusion intraveineuse d'EB 25
Transfusion, 7, 2, 1964, 165

43 - FISHER (G.), SCHULTZ (M.)
Unusual host-parasite relationship in blood. Donors responsible for transfusion induced falciparum malaria
Lancet, 2, 1969, 716

44 - FUDENBERG (H. H.), GOLD (E. R.), VYAS (G. N.) Mc KENZIE (M. R.)
Human antibodies to human Ig-A globulins
Immuno-chemistry, 5, 1968, 203

45 - FUNCK-BRENTANO (J. L.), JUNGERS (P.)
Les accidents rénaux de la transfusion sanguine
La Presse Médicale, 68, 23, 1960, 860

46 - GASSER
Maladie hémolytique du nouveau-né due aux groupes ABO
Revue Hémato., 10, 1955, 253

47 - GERBAL (A.), HOMBERG (J. C.), ROCHANT (H.), PERRON (L.), SALMON (Ch.)
Les auto-anticorps d'anémies hémolytiques acquises. II - Nature, spécificité, intérêt clinique et mécanisme de formation
Nouv. Revue Franç. d'Hémat., 8, 3, 1968, 351

48 - GOLDSTEIN (I. M.), EYRE (H. J.), TERASAKI (P. I.), HENDERSON (E. S.), GRAW (R. G.)
Leukocyte transfusions : role of leukocyte alloantibodies in determining transfusion response
Transfusion, 11, 1, 1971, 19

49 - GÖRTZ (R.)
Quelques aspects médico-légaux de la transfusion sanguine et de ses accidents (immunologiques)
Arch. Belges de Méd. Soc., Hyg. Méd. du Travail et Méd. Légale, 7, Juillet 1970

50 - GOUDEMAND (M.), DELMAS-MARSALET (Y.)
Eléments d'immuno-hématologie
Editions Médicales Flammarion, 1967

51 - GOUDEMAND (M.), DELMAS-MARSALET (Y.)
Les accidents allergiques de la transfusion sanguine
Transfusion, 8, 1, 1965, 155 (sup. au n° 1)

52 - GOUMILLOUX (B.)
La transfusion sanguine et sa réalisation
Thèse de Doctorat en Médecine, Toulouse 1962

53 - GOWIN De (E. L.), WARNER (E. D.), RANDALL (W. L.)
Anatomic changes in man compared with those in dogs with experimental hemoglobinuria
Arch. Int. Med., 61, 1938, 609

54 - GROSS (M.)
Fièvre et réactions allergiques au cours des transfusions
Med. Int., 3, 4, 1968, 354

55 - GRUBB (R.)
Human anti-human globuline
Inaled lecture 21st annual meeting Am. Ass. Blood Banks Washington

56 - GUIMBRETIERE (J.), LEBEAUPIN (R.)
Au sujet de la non efficacité de certaines transfusions
Anesth., Anal., Réanim., 25, 1, 1968, 61

57 - HOFFSTEN (P.), CHAPLIN (H.)
Hemolytic transfusion reaction occuring in a patient with acute renal failure
Blood, 33, 2, 1969, 234

58 - HOLLAND (P.), WALLERSTEIN (R.)
Delayed hemolytic transfusion reaction with acute renal failure
J. A. M. A., 204, 11, 1968, 1007

59 - HOMBERG (J. C.), GERBAL (A.), BRACQ (Christine), SAINT-PAUL (Danièle), BRIZARD (C. P.), SALMON (Ch.)
Intérêt transfusionnel du système Kidd
VIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, La Baule, 10 - 14 Juin 1968

60 - IZATT (M.), BLUE (A. M.), MUIR (W.), SHERIDAN (R. M.), MORRISON (C. J.)
The rapid papainisation of red cells for the detection of Rh antibodies
Vox Sang., 17, 1969, 157

61 - JAULIN (P.), CREGUT (R.)
Les accidents de la transfusion sanguine chez l'adulte
Concours Médical, 91, 6, 1969, 1073

62 - JOUVENCEAUX (A.)
L'iso-immunisation anti-érythrocytaire
Cahiers Méd. Lyonnais, 44, 14, 1968, 1425

63 - JOUVENCEAUX (A.), MARET (J.), LE BERRE (J.)
Accidents immunologiques de la transfusion
Cahiers Méd. Lyonnais, 44, 14, 1968, 1443

64 - Mc. KAY (D.G.)
Disseminated intravascular coagulation
Hoeber Medical Division, Harper & Row, Publi. New-York, 1965

65 - KLEMPERER (M.R.), OSTHOLD (M.), VASQUEZ (D.), DIAMOND (L.K.)
The incidence of complete complement fixing platelet antibodies in pregnant women
Vox Sanguinis, 11, 1966, 124

66 - KREMER (M.)
Note sur la survie des microfilaires en sang conservé
Rev. Franç. de Transfusion, 12, 2, 1969, 281

67 - MALGRAS (J.), LEWIN (J.), WAITZ (R.)
Réactions pyrogéniques et contrôle des pyrogènes
Transfusion, 8, 1, 1965, 61 (sup. au n° 1)

68 - MASSE (L.), BENTEGEAT (J.), MASSE (Cl.), MOULINIER (J.), SERVANTE (X.)
Les causes réelles des accidents bactériologiques en pratique transfusionnelle. A partir des bases expérimentales et des leçons empiriques
Transfusion, 8, 1, 1965, 51 (supl. au n° 1)

69 - MASSE (L.), BENTEGEAT (J.), MASSE (Cl.), MOULINIER (J.), SERVANTE (X.)
Quelques aspects étiologiques et cliniques des accidents transfusionnels d'origine bactériologique
Transfusion, 8, 1, 1965, 55 (supl. au n° 1)

70 - MERRITT (J.)
Complications related to blood replacement
Amer. J. Surg., 116, 1968, 335

71 - MILLER (J. H.), Mc. DONALD (R. K.)
The effect of hemoglobin on renal function in the human
J. Clin. Invest., 30, 1951, 1033

72 - MOHR (J.), KILLEBREW (L.), MUCHMORE (H.), FELTON (F.), RHOADES (E.)
Transfer of Delayed hypersensitivity
J. A. M. A., 207, 3, 1969, 517

73 - Lt. C. MORRISON (F. S.), MOLLISON (P. L.)
Post-transfusion purpura
New England J. Med., 275, 5, 1966, 243

74 - MOUREAU (P.), RUFFIE (J.)
Les accidents de transfusion
Toulouse Médical, 52, 8, 1951, 475

75 - MUIREHEAD
Incompatible blood transfusions with emphasis on acute renale failure
Acta Haematol., 1957, 18 - 80

76 - NAVARRO (J. L.), NAVARRO
Transfusion de concentrados de plaquetas
Sangre, 14, 2, 1969, 228

77 - OHAYON (E.)
La maladie hémolytique du nouveau-né liée à l'immunisation maternelle par les antigènes A et B
Thèse de Médecine, Toulouse 1967

78 - PEQUIGNOT (H.), et coll.
Précis de pathologie médicale. Maladie des reins
Masson et Cie, Editeurs, Paris 1967, tome VII

79 - PERKINS (H. A.), PAYNE (R.), FERGUSON (J.), WOOD (M.)
Non hemolytic febrile transfusion reactions : quantitative effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leucocytes
Vox Sanguinis, 11, 1966, 578

80 - PETERS (A.), STREIFF (F.), GENETET (B.), LARCAN (A.)
Blood groups and plasma substitutes (Dextran and Plasmagel)
Bibl. Haemat., 33, page 338

81 - POLESKY (H.), BOVE (J.)
A fatal hemolytic transfusion reaction with acute auto-hemolysis
Proc. Ninth Congrès Internat. Soc. Blood Transfusion

82 - POLISSAR (J.)
Transfusion hepatitis. Use of statistical decision theory
Transfusion, 9, 1, 1969, 15

83 - RAMIREZ (M. A.)
Horse asthma following blood transfusion report of a case
J. A. M. A., 73, sept. 1919, 984

84 - RANQUE (J.)
Transmission des maladies infectieuses par transfusions
Transfusion, 8, 1, 1965, 91 (supl. au n° 1)

85 - RANQUE (J.), PUGLIESE (J.), BATTAGLINI (P.)
Précautions prévues au centre de transfusion sanguine de Marseille pour éviter les erreurs transfusionnelles
Transfusion, 8, 3, 1965, 249

86 - ROPARS et Coll.
Accident transfusionnel de type anaphylactique en rapport avec un anticorps anti-Ig-A
A paraître dans Soc. de Transfusion ; séance du 16/2/71

87 - ROUSSEAUX (J. M.)
La responsabilité du médecin en matière de transfusion et d'hémothérapie
Thèse Médecine, Toulouse 1952

88 - RUFFIE (J.)
Histoire de la transfusion sanguine
Toulouse Médical, 52, 1, 1952, 13

89 - RUFFIE (J.)
Les groupes sanguins chez l'homme. Etude sérologique et génétique
Masson Editeur, Paris 1952

90 - RUFFIE (J.), DUCOS (J.), MARTY (Y.)
Fréquence des anticorps anti-Mi^a et anti-V^W dans la population de la région de Toulouse
VIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, La Baule, 10- 14 Juin 1968

91 - SAINT-PAUL (B.), CHASSAIGNE (M.)
Les accidents transfusionnels
Gazette Méd. de France, 75, 11, 1968, 2229

92 - SALMON (Ch.)
Transfusion sanguine
E. M. C., Sang, 1968, 13 000 M^{60}

93 - SALMON (Ch.)
Iso-immunisation par transfusion. Transfusion sanguine. Problèmes d'actualité
Masson Editeur, Paris 1961

94 - SALMON (Ch.)
Aspects cliniques et sérologiques de l'iso-immunisation anti-érythrocytaire par transfusions (en dehors du Rh standard)
Vox Sanguinis, 4, 1, 1959, 40

95 - SALMON (Ch.)
Remarques techniques sur les conditions de dépistage et d'identification des iso-anticorps anti-érythrocytaires chez les malades poly-transfusés
IIIe Congrès National de Transfusion Sanguine, Lyon, 1960, 279

96 - SALMON (Ch.)
Circonstances et moyens de prévention des accidents hémolytiques de transfusion en milieu chirurgical
Transfusion, 8, 3, 1965, 201

97 - SCHMIDT (A. P.), TASWELL (H. F.), GLEICH (G. J.)
Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-Ig-A antibody
New Eng. J. Med., 280, 4, 1969, 188

98 - SIRCHIA (G.), FERRONE (S.), MERCURIALI (F.)
Prevention of leucocyte. Antibody formation
Lancet, I, 7652, 1970, 898

99 - STEWART (J. W.), MOLLISON (P. L.)
Rapid destruction of apparently compatible red cells
Brit. Med. J., 1, 1959, 1274

100 - STREIFF (F.), PETERS (A.), GENETET (B.)
Présentation d'un dispositif simple permettant la vérification ultime du groupe ABO
Anesth., Anal., Réanim., 23, 1, 1966, 83

101 - STREIFF (F.), LARCAN (A.), CAMALAI (M.), KLING (C.), GENETET (B.)
L'iso-immunisation anti-c anti(hr'). Conséquences transfusionnelles
Annales Méd. de Nancy, 6, 1967, 1159

102 - STREIFF (F.), PETERS (A.), GENETET (B.),
Présentation d'un dispositif destiné à l'épreuve de compatibilité au lit du malade
Annales Méd. de Nancy, 4, 1965, 778

103 - STREIFF (F.), GENETET (B.)
Les concentrés leucocytaires. Expérience personnelle
Annales Méd. de Nancy, 8, 1969, 605

104 - STREIFF (F.),
Transfusion sanguine et hémobiologie en 1967
Revue du Praticien, 17, n° spécial 12-1967, 127

105 - STREIFF (F.), PETERS (A.), GENETET (B.), VIGNERON (C.)
La sécurité transfusionnelle
Bull. Assoc. Diplômes. Microbio. Faculté Nancy, 103, 1966

106 - TATARSKY (J.), STROUP (M.), LEVINE (P.), ERNOEHAZY (W.S.)
Another example of anti-Diego (Di^a)
Vox Sanguinis, 4, 2, 1959, 152

107 - VIC-DUPONT
A propos d'une fièvre chez une commissurotomisée
Concours Médical, 91, 40, 1969, 6917

108 - VYAS (G.), PERKINS (H.), FUDENBERG (H.)
Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-Ig-A
Lancet, 2, 7563, 1968, 312

109 - VYAS (G.N.), FUDENBERG (H.H.)
Iso-immune anti-Ig-A causing anaphylactoïd transfusion reactions
New England J. Med., 280, 1969, 1073

110 - VYAS (G. N.), FUDENBERG (H. H.), CLAMAN (H. N.)
Human anti-Ig-A associated with transfusion reactions
Abstract FF 31. XII Congrès Int. Soc. Hemat. New-York 1968, 129

111 - VYAS (G. N.), HOLMDAHL (L.), PERKINS (H. A.), FUDENBERG (H. H.)
Serologic specificity of human anti-Ig-A and its significance in transfusion
Blood, 34, 5, 1969, 573

112 - VYAS (G. N.), FUDENBERG (H. H.)
Immunobiology of human anti-Ig-A . A serologic and immunogenetic study of immunization to Ig-A in transfusion and pregnancy
Clinical genetics, 1, 1, 1970, 45

113 - WAITZ (R.), RODIER (L.), MAYER (S.), BIGEL (P.)
Le choix du sang compatible dans les transfusions médicales principalement dans les anémies hémolytiques
IVe Congrès Nation. de Transfusion Sanguine, Toulouse, 1962, 239

114 - X. X.
La médecine à travers le monde. Transfusions de sang meurtrières
Presse Médicale, 67, 46, 1959, 1730

115 - YUILE (C. L.), GOLD (M. A.), HINDS (E. G.)
Hemoglobin precipitation in renal tubules ; study of its causes and effects
J. Exp. Med., 82, 1945, 361

116 - ZUCKER (M. B.), PERT (J. H.), LUNBERG (A.), YANKEE (R. A.), HENDERSON (E. J.)
Preservation and clinical use of platelets
Vox Sanguinis, 16, 1969, 373

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Ière PARTIE : LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES :
- données immunologiques
- description
- patnogénie

CHAPITRE I
ACCIDENTS DUS A L'INCOMPATIBILITÉ DE GROUPES ABO 9

CHAPITRE II
LES AUTRES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS HÉMOLYTIQUES 29
I - LES ACCIDENTS LIÉS A LA PRÉSENCE D'ANTICORPS IRRÉGULIERS 29
II - LES ACCIDENTS HÉMOLYTIQUES LIÉS A L'INFECTION DE SANG D'UN DONNEUR "DANGEREUX" 48

CHAPITRE III
LES ACCIDENTS NON HÉMOLYTIQUES 55

IIème PARTIE : LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES :
- diagnostic et traitement
- prévention

CHAPITRE I
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT 67
I - L'ACCIDENT SE PRODUIT PENDANT LA TRANSFUSION 67
II - L'ACCIDENT SE PRODUIT DANS LES SUITES DE LA TRANSFUSION 73

CHAPITRE II
PRÉVENTION DES ACCIDENTS 75
I - CAS GÉNÉRAL 75
II - CAS PARTICULIERS 87

IIIème PARTIE : OBSERVATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
CONCLUSIONS 105
ANNEXES 107
BIBLIOGRAPHIE 115